



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 85

Pheochromocytome bil a teral chez une famil l e
marocaine porteuse de l a mutation val 84l eu
du gene vhl : prise en charge et suivi
des mal ades et revue de l a l itterature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Hajar KACHANI
Née le 08 Février 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Phéochromocytome familial; Phéochromocytome bilatéral; Syndrome VHL;
Mutation Val84leu; Surrénalectomie bilatérale

Membres du Jury :

Monsieur Lahssen IFRINE

Professeur de Chirurgie Générale

Monsieur Hadj Omar EL MALKI

Professeur de Chirurgie Générale

Monsieur Abdelaziz SEFIANI

Professeur de Génétique

Madame Hinde IRAQI

Professeur d'Endocrinologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

** Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* **Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* **Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUEH Saad *

Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

*Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR*

*** Enseignants Militaires**



Dédicaces

A la mémoire de mon père

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence. J'aurais aimé que tu sois à mes côtés en ce jour spécial, mais le destin en a décidé autrement. Ton visage, ton sourire, ton amour et tes sacrifices resteront à tout jamais gravés dans mon cœur. Merci pour tous ce que tu m'as appris.

Que ton âme repose en paix.

A ma mère

Tu es ma source de joie, d'amour et d'inspiration. Je ne pourrai jamais te remercier assez pour tous les sacrifices que tu as fait pour rendre notre famille heureuse. Sans toi je ne suis rien. Merci pour m'avoir toujours soutenu et pour avoir toujours cru en moi. J'espère que tu es fière de moi et je te promets de faire de mon mieux pour te combler. Je t'aime maman.

A mon frère Mouad

Tu es ma source de motivation. Tu as toujours été présent pour moi. Tes encouragements et tes conseils judicieux m'ont permis d'évoluer et de m'épanouir. Je t'en serai toujours reconnaissante. Je t'aime.

A mes grands-parents

Mohamed Maachouk et Batoul Chebba

Merci pour vos encouragements, vos prières et pour votre amour inconditionnel.

A mon oncle Idriss

Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien, tes encouragements, tes conseils et pour avoir toujours cru en moi. Ta sagesse et ta modestie sont un exemple pour toute la famille.

A la future Docteur Imane Maachouk

Je te dédie ce travail en guise d'encouragement. Je suis tellement fière de toi et j'ai l'extrême conviction que tu seras un excellent médecin. Merci pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés. J'aurai aimé que tu sois présente en cette occasion spéciale. Tu me manques.

A mes tantes, mes cousins, mes cousines et à toute la famille Maachouk

Merci pour votre amour et votre soutien. Je vous aime.

A mon oncle Ahmed et sa femme Nisrine

Merci pour votre soutien, amour et présence.

A tous mes amis

Merci pour tous les moments formidables que nous avons partagés. Merci pour avoir contribué à la personne que je suis aujourd'hui. J'en suis reconnaissante. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et de mon respect.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

***A tout le personnel du service de la chirurgie « A » à l'Hôpital Ibn Sina de
Rabat***

Merci pour votre contribution inestimable à la réalisation de ce travail.

Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur Ifrine Lahssen

Professeur de chirurgie générale

Hôpital Ibn Sina – Rabat

Permettez-nous de vous remercier pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Votre présence parmi nous est une occasion de profiter de votre savoir et d'admirer vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.

Veillez, cher maître trouver dans ce travail l'expression de notre respect le plus profond.

A notre maitre et rapporteur de thèse

Monsieur El Malki Hadj Omar

Professeur de chirurgie générale

Hôpital Ibn Sina – Rabat

Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir confié ce sujet de thèse. C'est grâce à vous que j'ai pu accomplir ce travail. Cela a été un honneur de travailler sous votre aile. Veuillez accepter ma gratitude pour votre patience et vos conseils en or qui m'ont permis d'évoluer au niveau de la recherche et la rédaction scientifique. Jamais je n'aurai pu trouver une meilleure expérience que celle-ci pour achever ma formation.

Avec l'espoir d'avoir l'honneur de pouvoir retravailler avec vous ...

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur Sefiani Abdelaziz

Professeur de génétique

Institut National d'Hygiène

Nous sommes très honorés et nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Permettez-nous d'exprimer notre gratitude pour votre collaboration. Vous étiez toujours disponible pour nous conseiller et guider ce travail. Nous avons eu l'honneur de profiter de votre expertise dans le domaine de la génétique.

Veillez, cher maître trouver dans ce travail l'expression de notre grande estime.

A notre maitre et juge de thèse

Madame Iraqi Hinde

Professeur d'endocrinologie

Hôpital Ibn Sina - Rabat

Vous avez gracieusement accepté de juger ce travail, et nous vous en sommes très reconnaissants. Votre présence parmi nous est un honneur.

Votre modestie, gentillesse, sérieux et vos compétences professionnelles seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect et admiration.

A Madame Anne-Paule Roqueplo
Professeur en endocrinologie et génétique
Hôpital Européen Georges-Pompidou - Paris

*Permettez-nous d'exprimer notre gratitude pour vos conseils qui ont permis
d'orienter la prise en charge chez la famille rapportée dans ce travail.*

Avec l'espoir d'avoir l'honneur de collaborer avec vous ...

A Madame Cherkaoui Jaouad Imane

Docteur en génétique

Institut National d'Hygiène - Rabat

*Vous étiez d'une aide considérable. Permettez-nous de vous remercier pour
votre gentillesse, disponibilité et votre collaboration.*

A Jamila

Secrétaire du service chirurgie « A »

Hôpital Ibn Sina – Rabat

Merci pour ton amour maternel. Merci pour m'avoir toujours soutenu, pour m'avoir écouté quand j'en avais besoin. Merci pour m'avoir ouvert ton cœur.

Liste des abréviations

Abréviations

ATCD	: Antécédent
CMT	: Carcinome médullaire thyroïdien
DMU	: Dérivés méthoxylés urinaires
ECG	: électrocardiogramme
FC	: Fréquence cardiaque
FO	: Fond d'oeil
HGVS	: Human Genome Variation Society
HTA	: Hypertension artérielle
IQR	: Interquartile
IRM	: Imagerie à résonance magnétique
MIBG	: métaiodobenzylguanidine
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple
PET	: tomographie par émission de positons
SM	: Sujet malade
SNC	: Système nerveux central
TA	: Tension artérielle
TDM.	: Tomodensitométrie
VHL	: Von Hippel Lindau



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Localisation des paragangliomes	4
Figure 2: Situation et vascularisation artérielle schématiques des surrénales, vue antérieure	5
Figure 3: Illustration schématique de la double origine des surrénales	6
Figure 4: Principales étapes de la biosynthèse des catécholamines	8
Figure 5 : Principales étapes de la biosynthèse et de la dégradation des catécholamines	12
Figure 6: Algorithme pour le dépistage biologique du phéochromocytome	17
Figure 7: Arbre généalogique de la famille.....	27
Figure 8: Coupes scannographiques montrant une tumeur surrénalienne bilatérale chez le sujet III4.....	36
Figure 9: Coupes scannographiques montrant une tumeur surrénalienne bilatérale chez le sujet III5.....	38
Figure 10: Algorithme de l'étude génétique proposé pour les patients atteints de phéochromocytome ou de paragangliome en fonction des caractéristiques cliniques des tumeurs	68
Figure 11: Diagramme du gène VHL avec trois exons et deux introns, suppression des introns et épissage des exons pour créer l'ARN messenger puis la synthèse de la protéine VHL. Le gène VHL a environ 20000 nucléotides et l'ARN messenger en a environ 5000 après l'épissage. Sur ces 5000 nucléotides, seuls 639 contiennent les informations pour déchiffrer la séquence de la protéine VHL	71

Liste des tableaux

Tableau I: Effets physiologiques des catécholamines	9
Tableau II: Principaux symptômes et signes cliniques associés au phéochromocytome	11
Tableau III: Indications du dépistage biologique du phéochromocytome	15
Tableau IV: Conditions recommandées pour les dosages biologiques des catécholamines et de leurs dérivés méthoxylés	15
Tableau V: Sensibilité et spécificité des dosages utilisés pour le dépistage biologique du phéochromocytome	15
Tableau VI: Points forts et points faibles des examens d'imagerie utilisés pour le diagnostic du phéochromocytome	19
Tableau VII: Caractéristiques des syndromes familiaux associés au phéochromocytome bilatéral	21
Tableau VIII: Types du syndrome VHL et leurs corrélations génotype-phénotype ..	23
Tableau IX: Symptômes et signes cliniques retrouvés chez les sujets présentant une symptomatologie liée au phéochromocytome.....	47
Tableau X: Résultats et intervalle des TDM réalisées chez les sujets ayant présenté un phéochromocytome bilatéral métachrone.	50
Tableau XI: Complications présentées par les sujets malades.	50
Tableau XII: Bilan à réaliser chez un patient porteur d'un phéochromocytome.	67
Tableau XIII: Données cliniques des sujets porteurs de la mutation Val84Leu du gène VHL rapportés auparavant dans la littérature.	70
Tableau XIV: Risques et survenue des tumeurs associées au syndrome VHL	82
Tableau XV: Protocole de surveillance des tumeurs associées au VHL chez la population pédiatrique	82
Tableau XVI: Protocoles de surveillance des tumeurs associées au syndrome VHL	83

Sommaire

Introduction	1
Matériels et Méthodes	24
I. La collecte des données	25
II. L'histoire familiale	25
III. Les observations	26
V. Recherche bibliographique	43
Résultats	44
I. Étude descriptive : Analyse des paramètres épidémiologiques	45
1. Mode de découverte	45
2. Étude génétique	45
3. Age au moment du diagnostic	46
4. Symptômes et signes cliniques	46
5. Dosage des DMU	46
6. TDM abdominale	48
7. Traitement	48
A) Chirurgical	48
B) Substitutif	49
8. Complications	49
9. Examen anatomopathologique	51
10. Évolution/Suivi	51
II. Recherche bibliographique	53

A. Publications rapportant des sujets porteurs de la mutation Val84Leu	53
a) Publication N° 1	53
b) Publication N° 2	55
c) Publication N° 3	57
d) Publication N° 4	58
e) Publication N° 5	59
f) Publication N° 6	62
g) Publication N° 7	64
B. Annexe	64
Discussion	65
Conclusion	84
Résumés	87
Bibliographie	91

Introduction

Les phéochromocytomes sont des tumeurs neuroendocrines développées aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale et sécrétant des catécholamines [1]. Ces tumeurs peuvent être de localisation extra-surrénalienne dans 15 à 20 % des cas, elles sont alors appelées paragangliomes [2]. Ces derniers peuvent siéger au niveau du système nerveux autonome sympathique ou parasympathique et ont par conséquent plusieurs sites anatomiques où ils peuvent se développer, notamment abdominal, thoracique, au niveau de la tête et du cou, en plus des viscères comme la vessie, le pancréas et la thyroïde (**Figure 1**) [3].

Les glandes surrénales sont au nombre de deux. Elles sont situées à la partie supéromédiale du rein correspondant (**Figure 2**), dans l'espace rétropéritonéal, de part et d'autre du rachis [4]. La glande surrénale mesure environ 3 à 5 cm de longueur, 4 à 6 mm d'épaisseur et pèse environ 4 à 5 g [5]. Elle est irriguée par de nombreuses artères groupées en trois pédicules (**Figure 2**). Le pédicule supérieur, constant, est généralement formé d'un à trois rameaux nés de l'artère phrénique supérieure et descend vers l'extrémité supérieure de la glande. Le pédicule moyen, inconstant, naît de la face latérale de l'aorte et rejoint le bord médial de la surrénale. Le pédicule inférieur naît de l'artère rénale ou de ses branches et se dirige vers l'extrémité inférieure de la glande [4; 5].

Les surrénales résultent de l'association de deux tissus glandulaires endocrines d'origine embryologique différente (**Figure 3**). La zone corticale se développe à partir du mésoblaste et la médullosurrénale prend naissance à partir du neuroectoblaste [4; 5].

L'ébauche corticale initiale provient de l'épithélium mésoblastique juxtacœlomique. Ce dernier est situé dans la région la plus interne du blastème mésonéphrotique. Les cellules mésoblastiques prolifèrent sous la forme de travées cellulaires envahissant le mésenchyme sous-jacent vers la cinquième semaine du développement embryonnaire. Ces cellules sont à l'origine du cortex fœtal, tandis que l'épithélium cœlomique constitue une nappe étendue tout autour du cortex fœtal appelé « cortex permanent ». Ce dernier recouvre le cortex fœtal constituant ainsi le cortex définitif vers le troisième mois [4].

L'ébauche médullosurrénale est formée après la naissance de l'ébauche corticale initiale. Sa formation est liée à la neurulation. Celle-ci débute à la troisième semaine du développement embryonnaire et aboutit à la formation de la crête neurale par des processus de prolifération et de différenciation de l'ectoblaste sus-chordal. La crête neurale se fragmente pour donner les ébauches ganglionnaires rachidiennes et sympathiques. Certaines cellules souches des ganglions sympathiques migrent au-delà de la chaîne sympathique et forment le système para-ganglionnaire qui comprend les paraganglions et l'ébauche de la médullosurrénale [4].

L'ébauche corticale et l'ébauche médullosurrénale s'intriquent pour former l'ébauche surrénale vers la fin de la sixième semaine du développement embryonnaire. Le cortex permanent est différencié alors en trois zones : la glomérulée, la fasciculée et la réticulée. Cette dernière n'apparaît qu'après la naissance [4].

La zone glomérulée synthétise les minéralocorticoïdes (aldostérone). La zone fasciculée et la zone réticulée synthétisent les glucocorticoïdes (cortisol et androgènes). Quant à la médullosurrénale, elle synthétise les catécholamines [5].

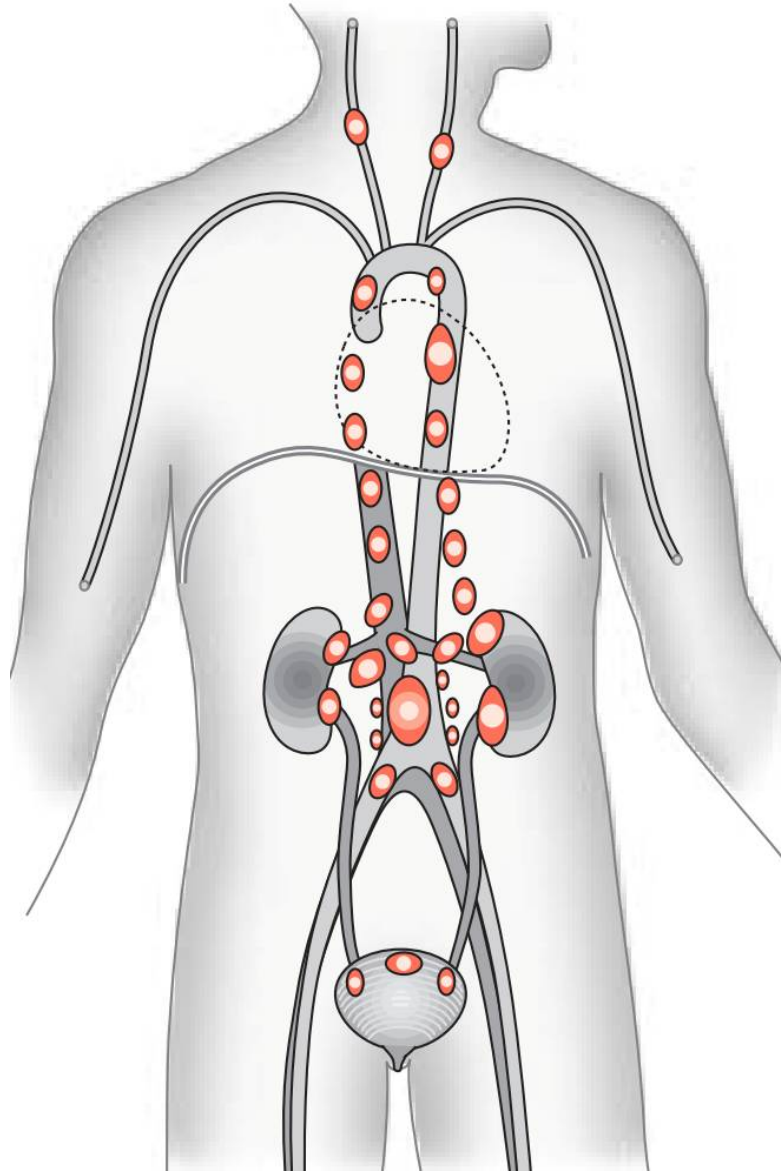


Figure 1: Localisation des paragangliomes [6].

Les paragangliomes sont sur le trajet des cellules chromaffines. La majorité sont infradiaphragmatiques (98%), situés à la face antérieure de l'aorte (notamment au sein des organes de Zuckerkindl entre l'origine de la mésentérique inférieure et la bifurcation aortique), mais aussi entre la veine cave et l'aorte, dans la région des hiles rénaux, en particulier à gauche, et dans le pelvis et la vessie. Plus rares sont les localisations cervicales (1 %) le long des chaînes sympathiques et les localisations thoraciques para-aortiques dans le médiastin postérieur (1%) [6].

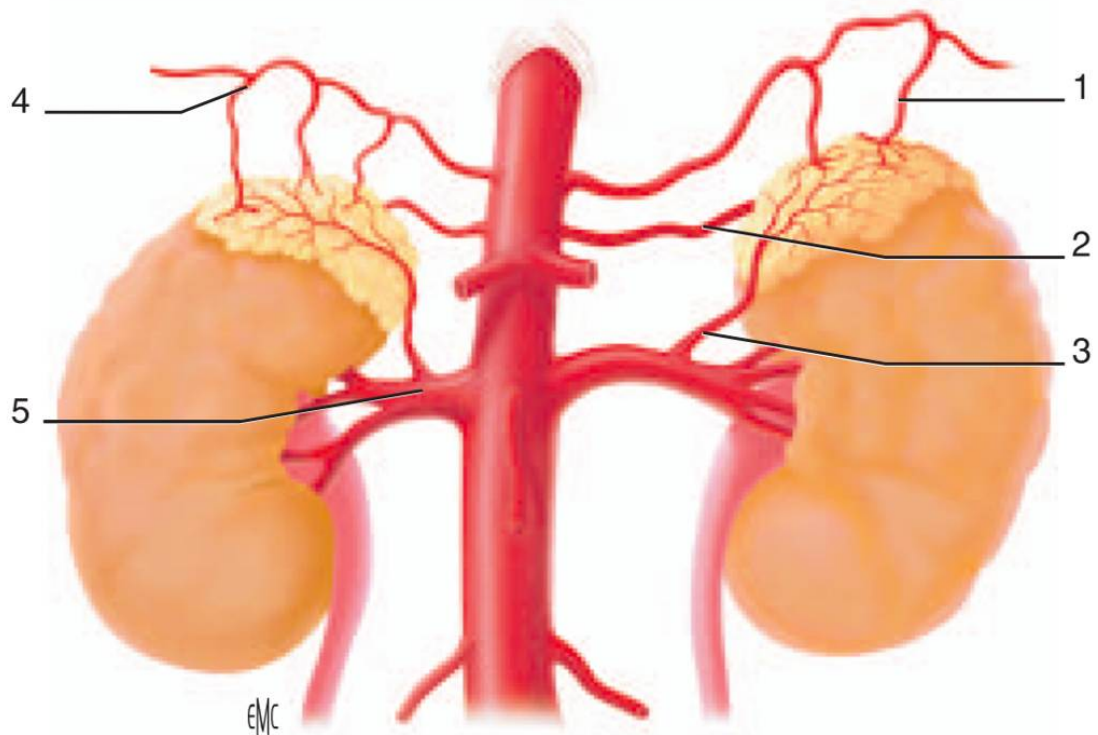


Figure 2: Situation et vascularisation artérielle schématiques des surrénales, vue antérieure [4].

- 1) *Pédicule supérieur*
- 2) *Pédicule moyen*
- 3) *Pédicule inférieur*
- 4) *Artère phrénique inférieure*
- 5) *Artère rénale.*

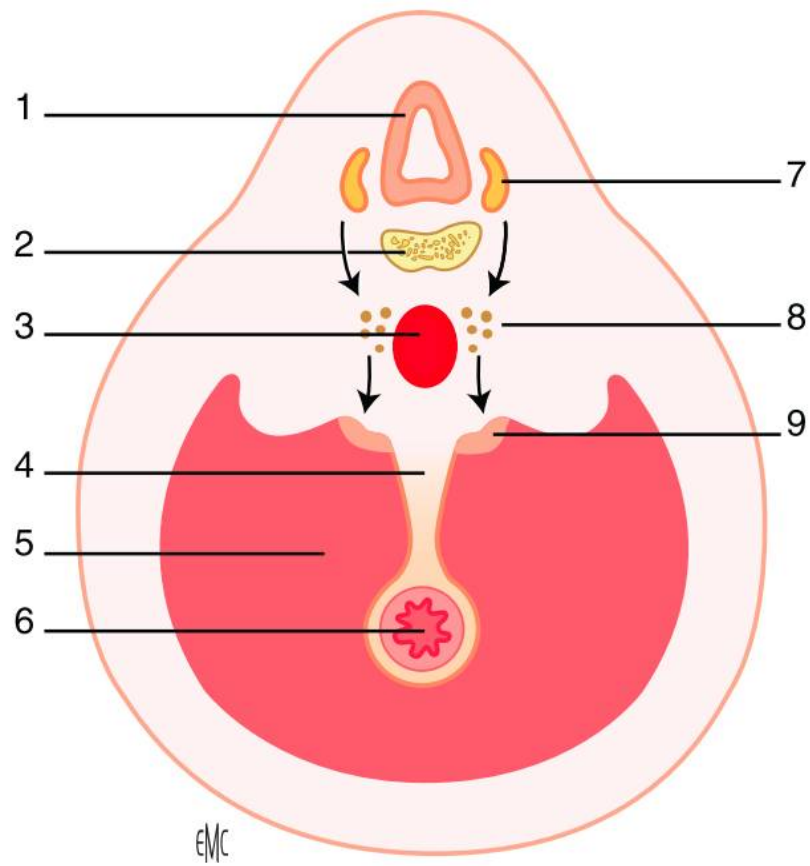


Figure 3: Illustration schématique de la double origine des surrénales [4].

- 1) *Tube nerveux*
- 2) *Corps vertébral*
- 3) *Aorte*
- 4) *Racine du mésentère*
- 5) *Cavité cœlomique*
- 6) *Tube digestif*
- 7) *Crête neurale*
- 8) *Sympathoblastes*
- 9) *Ébauche corticosurrénale*

Le terme « catécholamines » regroupe trois amines : la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline [7] . Les catécholamines sont synthétisées à partir de la L-tyrosine issue de l'alimentation ou du métabolisme hépatique de la phénylalanine [7; 8]. La tyrosine est convertie en DOPA sous l'action de l'enzyme tyrosine hydroxylase. La DOPA est ensuite convertie en dopamine qui est transférée du cytoplasme dans la granulation chromaffine. Au sein de la granulation se trouve l'enzyme dopamine hydroxylase qui convertit la dopamine en noradrénaline. Cette dernière est convertie en adrénaline sous l'action de l'enzyme phényléthanolamine [8] (**Figure 4**).

Les catécholamines sont des neurotransmetteurs et des hormones possédant des effets α -adrénergique et β -adrénergique [7; 9]. L'effet α -adrénergique des catécholamines entraîne une vasoconstriction et une hypertension. L'effet β -adrénergique est responsable de vasodilatation, sueurs et tachycardie [9].

L'adrénaline et la noradrénaline exercent leurs effets physiologiques via les récepteurs adrénergiques α et β . Les récepteurs α sont subdivisés en récepteurs α_1 , α_2 et les récepteurs β sont subdivisés en récepteurs β_1 , β_2 et β_3 (**Tableau I**) [10]. L'adrénaline agit à la fois sur les récepteurs α et β . La noradrénaline possède un effet prédominant sur les récepteurs α . Quant à la dopamine, elle exerce son effet par l'intermédiaire des récepteurs DA_1 et DA_2 . Les récepteurs DA_1 sont à l'origine d'une vasodilatation des territoires artériels rénaux, mésentériques et cérébraux. Les récepteurs DA_2 sont à l'origine d'une inhibition de la sécrétion de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques [9; 10].

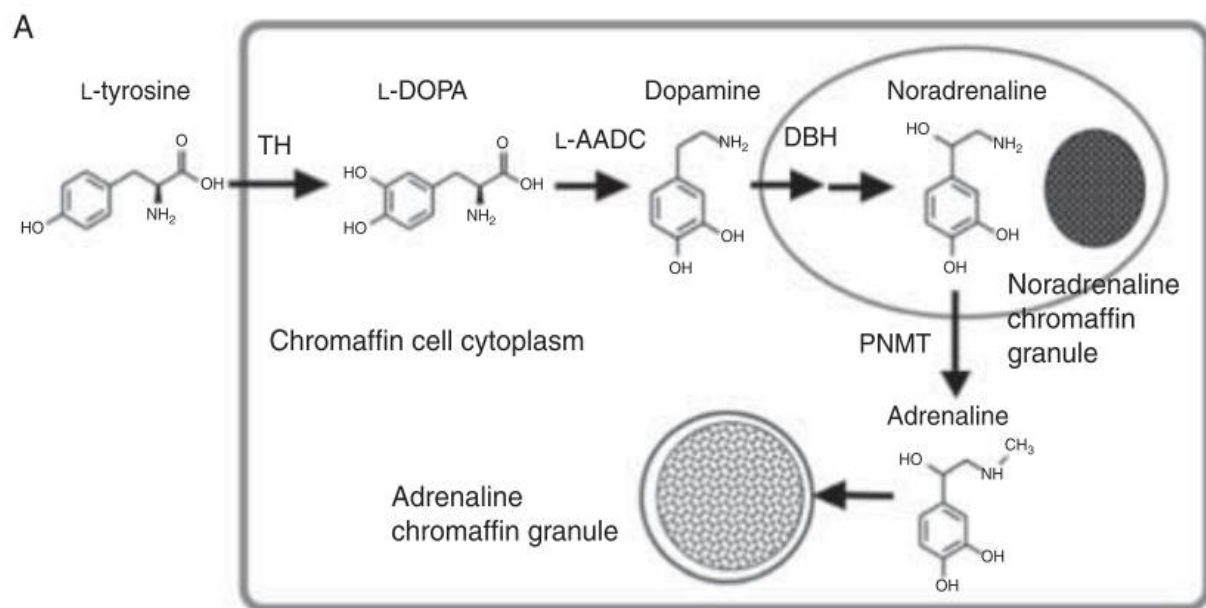


Figure 4: Principales étapes de la biosynthèse des catécholamines [8].

TH : Tyrosine hydroxylase

L-AADC : Acide L-aminé aromatique décarboxylase

DBH : Dopamine-β-hydroxylase

PNMT : Phényléthanolamine - N-méthyltransférase.

Tableau I: Effets physiologiques des catécholamines [10].

Cible	Alpha 1	Alpha 2	B 1	B 2	Résultante
<i>Cœur</i>			Chronotrope + Inotrope +		Tachycardie
<i>Vaisseaux</i>	Vasoconstriction			Vasodilatation	HTA
<i>Foie</i>	Glycogénolyse Néogluconèse			Glycogénolyse Néogluconèse	Hyperglycémie
<i>Muscles squelettiques</i>				Glycogénolyse	Hyperglycémie
<i>Adipocytes</i>		Inhibition de la lipolyse	Lipolyse		Augmentation des acides gras libres
<i>Pancréas</i>		Inhibition de la libération de l'insuline	Augmentation de la libération du glucagon	Augmentation de la libération de l'insuline Augmentation de la libération du glucagon	
<i>Muscles bronchiques</i>	Contraction			Relaxation	Bronchodilatation
<i>Muscles iriens</i>	Contraction			Relaxation	Mydriase
<i>Muscles utérins</i>	Contraction			Relaxation	
<i>Sphincter vésical</i>	Contraction				
<i>Sphincter intestinal</i>					
<i>Muscles intestinaux</i>					

Les récepteurs B3 interviennent dans la thermogénèse et la lipolyse [10].

L'hypersécrétion des catécholamines est à l'origine du tableau clinique du phéochromocytome [9]. La présentation clinique dépend du profil sécrétoire (sécrétion prédominante de noradrénaline, adrénaline ou dopamine) et est influencée par le caractère épisodique de la libération des catécholamines dans le sang [9; 10]. Les principaux symptômes et signes cliniques associés au phéochromocytome sont rapportés dans le **Tableau II** [5; 10; 11]. La présentation la plus classique du phéochromocytome est faite de la triade de Ménard (céphalées, sueurs et palpitations) associée à une hypertension [5; 9]. Cette présentation classique n'est retrouvée que chez 40% des patients présentant un phéochromocytome [5].

Après avoir exercé leurs effets physiologiques, les catécholamines sont soit recaptées et stockées dans les terminaisons nerveuses sympathiques, soit catabolisées [10]. La méthylation et dégradation de la noradrénaline et l'adrénaline sous l'action de l'enzyme catéchol-O-méthyltransférase produit les catabolites normétanéphrine et métanéphrine respectivement [9]. La normétanéphrine et la métanéphrine sont soit éliminées, soit subissent une désamination en acide vanylmandélique (**Figure 5**) [10]. Le catabolisme de la dopamine suit d'autres voies et résulte en la production du catabolite 3-méthoxytyramine [9]. La normétanéphrine (catabolite de la noradrénaline), la métanéphrine (catabolite de l'adrénaline) et la 3-méthoxytyramine (catabolite de l'adrénaline) sont appelés les dérivés méthoxylés ou les métanéphrines. Environ 95% des métanéphrines sont soumises à une étape de sulfo-conjugaison dans le tractus gastro-intestinal [10].

Tableau II: Principaux symptômes et signes cliniques associés au phéochromocytome [5; 10; 11].

Symptômes	Signes cliniques
<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Sueurs - Palpitations - Flushs - Pâleur - Anxiété - Douleur thoracique - Dyspnée - Douleur abdominale - Diarrhée - Trouble de la vision - Vertige - Asthénie - Anorexie et perte de poids - Polyurie et polydipsie 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension permanente ou paroxystique - Tachycardie - Hypotension orthostatique - Insuffisance cardiaque - Hyperglycémie

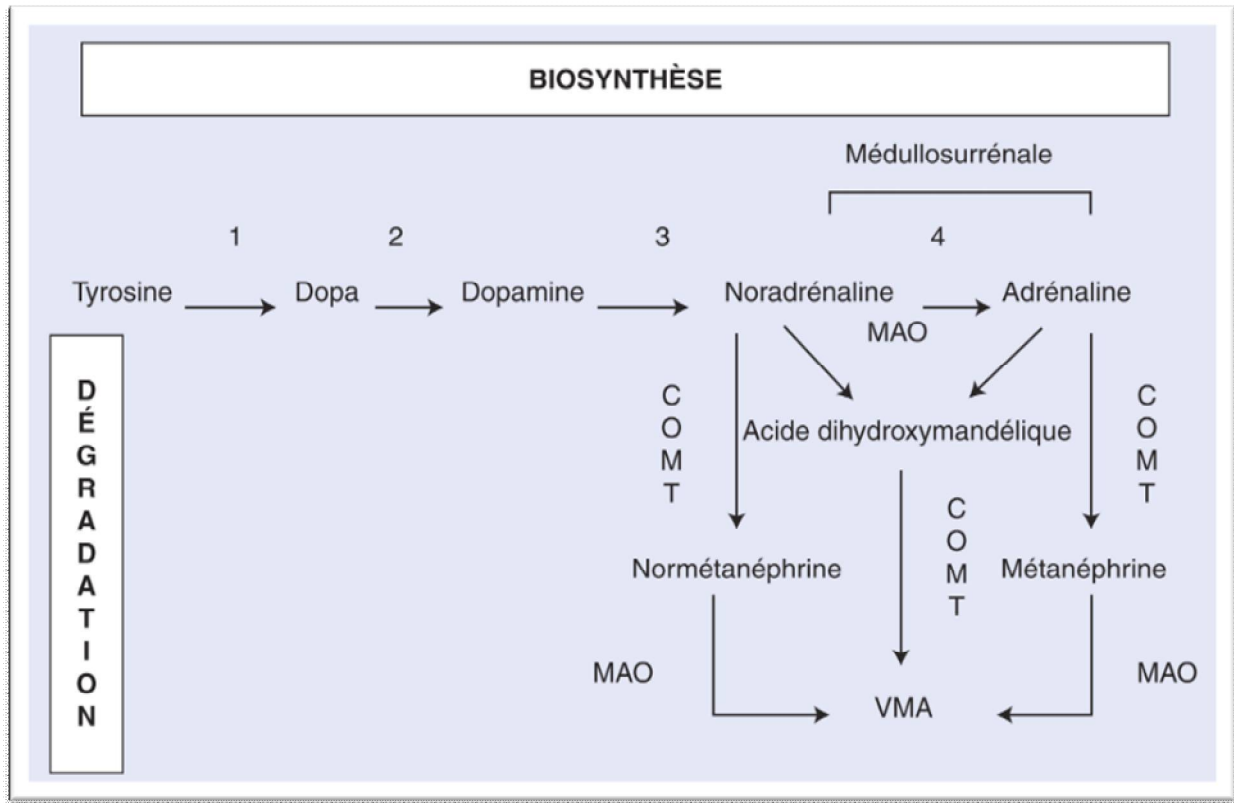


Figure 5 : Principales étapes de la biosynthèse et de la dégradation des catécholamines [10].

1) *Tyrosine hydroxylase*

2) *DOPA décarboxylase*

3) *Dopamine hydroxylase ;*

4) *Phényléthanolamine N méthyltransférase*

COMT : Catéchol-O-méthyltransférase

MAO : Monoamine-oxydase

VMA : Acide vanylmandélique.

Les catécholamines et leurs dérivés méthoxylés doivent être dosés chez tout patient symptomatique ou présentant un incidentalome surrenalien, ou ayant une histoire familiale de phéochromocytome ou de syndrome génétique prédisposant au phéochromocytome (**Tableau III**) [5; 7-9].

Le dosage des catécholamines et de leurs dérivés méthoxylés peut être réalisé sur un échantillon de sang ou d'urine (**Tableau IV**) [7; 8; 12]. L'échantillon d'urine est prélevé après collecte des urines de 24 heures [5; 7; 13]. L'échantillon de sang doit être prélevé chez un sujet en position allongée au moins 20-30 minutes avant le prélèvement [1; 5; 7; 9]. Le patient doit être préférentiellement à jeun [5; 7; 8]. Certains aliments (bananes, ananas, noix et céréales), les boissons contenant de la caféine, l'activité physique intense et le tabac sont proscrits 24 heures avant le prélèvement [5; 8; 9]. Par ailleurs, certains médicaments (**Tableau IV**) peuvent interférer avec le métabolisme des catécholamines et doivent être arrêtés au moins 5 jours avant le prélèvement afin d'éviter les faux positifs [5; 8; 9; 12].

Il est recommandé de réaliser en 1^{ère} intention un dosage des métanéphrines libres plasmatiques ou un dosage des métanéphrines fractionnées urinaires du fait de leur haute spécificité et sensibilité (**Tableau V**) [1; 5; 7-9; 12; 14].

Le terme « métanéphrines fractionnées » signifie que l'on dose spécifiquement la normétanéphrine, la métanéphrine et la 3-méthoxytyramine. Les métanéphrines libres correspondent à la fraction non conjuguée. Les métanéphrines totales représentent l'ensemble des métanéphrines libres et conjuguées [7].

Les métanéphrines libres ne sont sécrétées que par les cellules chromaffines surrenales ou par les tumeurs dérivées de ces cellules (le phéochromocytome) par la catécholamine O-méthyltransférase. Ces métabolites sont produits en continu par le phéochromocytome par un processus qui est indépendant de la sécrétion des catécholamines et représentent ainsi le reflet direct de la sécrétion tumorale [1; 7; 8].

Les métanéphrines libres plasmatiques sont difficiles à doser du fait qu'elles ne représentent que 5% des métanéphrines totales plasmatiques [7]. Le dosage des métanéphrines fractionnées urinaires reste la meilleure alternative pour le dosage des métanéphrines libres plasmatiques [1; 7]. Elles sont techniquement les plus simples à doser du fait de leurs concentrations élevées (environ 100 fois celles des métanéphrines totales plasmatiques). Le coût de leur dosage est plus abordable par rapport au dosage des métanéphrines libres plasmatiques [7].

Les valeurs de référence des métanéphrines plasmatiques et urinaires dépendent de l'âge du patient [8]. De plus, l'excrétion des métanéphrines urinaires doit être exprimée par rapport à la créatinine [5; 10; 13]. La créatinine urinaire doit être dosée avec toute mesure des métanéphrines urinaires afin de s'assurer que la collecte des urines s'est effectivement faite sur 24 heures [5].

Les métanéphrines les plus fréquemment dosées sont la normétanéphrine et la métanéphrine. Les phéochromocytomes ne sécrétant que la dopamine sont rares, par conséquent, la 3-méthoxytyramine n'est pas systématiquement recherchés [9].

Tableau III: Indications du dépistage biologique du phéochromocytome [5; 7-9].

<i>Patients symptomatiques</i>	Céphalées paroxystiques, sueurs, tachycardie, pâleur, nausées, flushs et hypertension
	Fluctuation inexplicée de la pression artérielle
	Labilité tensionnelle importante objective lors d'une anesthésie ou d'une opération chirurgicale
	Hypotension orthostatique chez un sujet hypertendu
<i>Patients asymptomatiques</i>	Incidentalome surrénalien
	Histoire familiale de phéochromocytome ou histoire familiale d'un syndrome génétique prédisposant au phéochromocytome
	Diabète de découverte récente chez un jeune patient hypertendu

Tableau IV: Conditions recommandées pour les dosages biologiques des catécholamines et de leurs dérivés méthoxylés [5; 8; 9; 12].

<i>Préparation du patient</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Patient à jeun - Pas de boissons caféinées ou décaféinées - Éviter la prise d'agents sympathomimétiques (éphédrine, amphétamine, levodopa, nicotine ...), la phénoxybenzamine, l'acétaminophène, les β-bloqueurs, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, l'alpha méthyl dopa et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
<i>Conditions du prélèvement sanguin</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Position allongée, après repos de 30 minutes - Collecte en tube hépariné sur glace - Conservation du plasma au congélateur à -20 °C si mesuré dans les 3 mois
<i>Conditions du prélèvement urinaire</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Collecter dans un récipient sans additifs ou éventuellement uniquement bisulfate de sodium - Conserver le récipient d'urine dans un endroit froid - Acidifier l'urine dans le laboratoire à pH 4 avant conservation

Tableau V: Sensibilité et spécificité des dosages utilisés pour le dépistage biologique du phéochromocytome [1; 9].

<i>Dosage</i>	<i>Sang</i>	
	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>
Catécholamines plasmatiques	84%	81%
Catécholamines urinaires	86%	88%
Métanéphrines libres plasmatiques	99%	89%
Métanéphrines fractionnées urinaires	97%	91%

Un résultat strictement normal du dosage des métanéphrines a une valeur prédictive négative d'exclusion proche de 100 % et permet donc d'exclure la présence d'un phéochromocytome [5; 7; 10; 11]. **Des concentrations de métanéphrines supérieures à 4 fois la normale** sont pathognomoniques du diagnostic de phéochromocytome (valeur prédictive positive proche de 100 %) [5; 7; 9-11].

Pour les concentrations intermédiaires de 1 à 4 fois la normale, il est recommandé de renouveler les dosages après élimination des facteurs à l'origine de faux positifs : les médicaments mentionnés dans le **tableau IV**, un accident vasculaire cérébral aigu, un infarctus du myocarde aigu, un œdème pulmonaire aigu et une insuffisance rénale chronique [9; 10; 12].

Les patients présentant une forte suspicion clinique de phéochromocytome mais des dosages biologiques peu concluants peuvent bénéficier d'un test de suppression de la clonidine. Ce test nécessite l'administration orale de 300 mg de clonidine pour supprimer la libération des catécholamines par les nerfs sympathiques. La production des catécholamines par le phéochromocytome n'est pas affectée par la clonidine. Les taux plasmatiques des catécholamines ou des métanéphrines sont évalués avant l'administration de la clonidine, puis à nouveau après 180 minutes. La persistance de taux élevés des catécholamines et de leurs dérivés méthoxylés est en faveur de la présence d'un phéochromocytome, tandis qu'une diminution des taux après l'administration de clonidine permet d'éliminer la présence d'un phéochromocytome [5] (**Figure 6**).

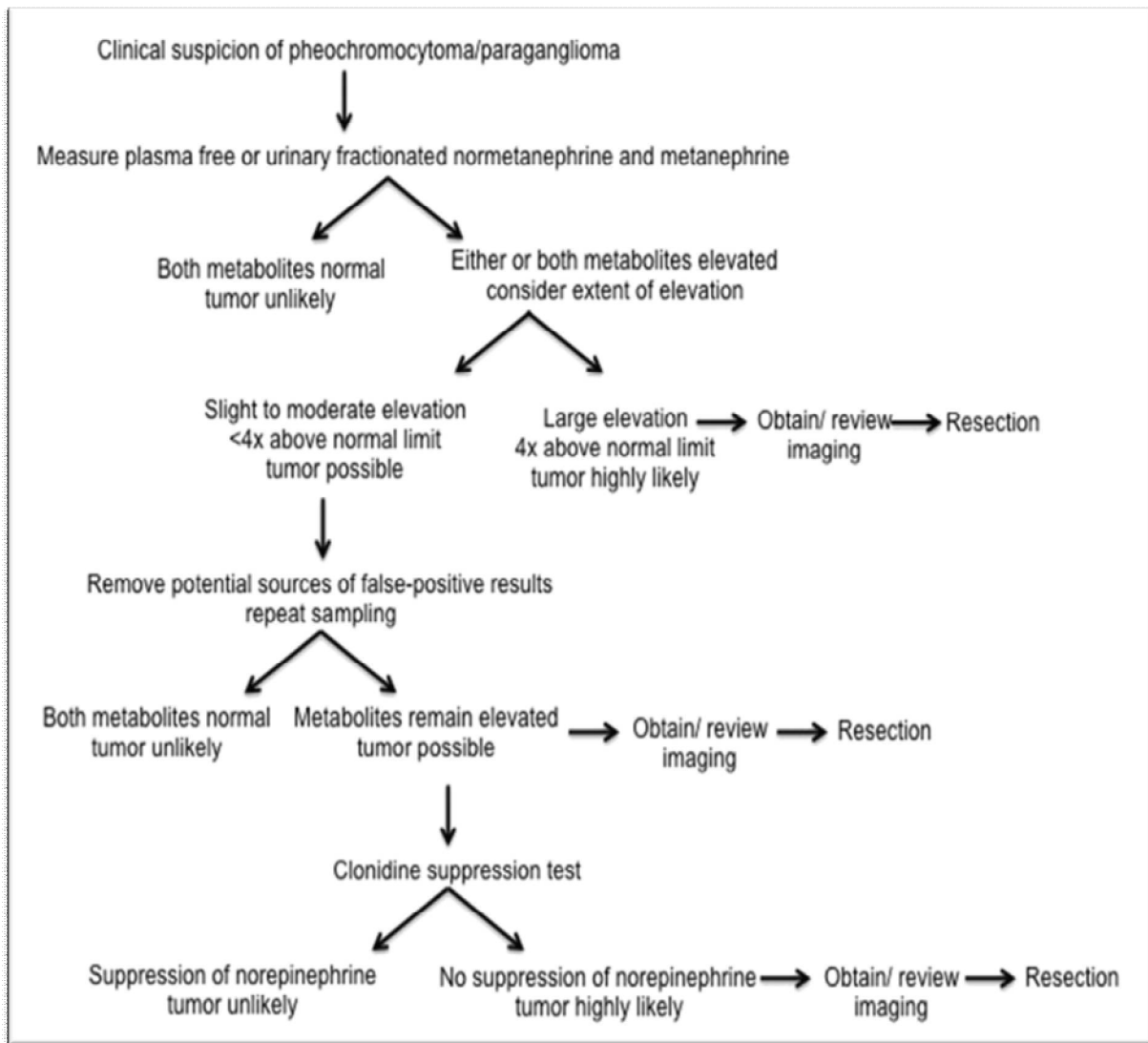


Figure 6: Algorithme pour le dépistage biologique du phéochromocytome [14].

Après confirmation biologique de la présence d'une hypersécrétion des catécholamines, la tumeur à l'origine de cette hypersécrétion doit être localisée par le biais d'examens radiologiques [1; 12]. Les examens radiologiques de première intention pour la localiser la tumeur sont généralement la tomодensitométrie ou l'imagerie à résonance magnétique [5; 9; 11]. La TDM offre une excellente résolution spatiale pour le thorax, l'abdomen et le bassin [1; 11]. L'IRM est utile chez les patients ayant une allergie au produit de contraste, ceux qui ont des clips métalliques ou chirurgicaux intracorporels et chez les patients chez qui l'exposition au rayonnement doit être limitée : les enfants, les femmes enceintes ou chez les patients ayant déjà été exposés à des rayonnements excessifs [1; 9; 11].

La TDM et l'IRM possèdent une haute sensibilité de 88-100% et une spécificité de 70-80 % dans la détection des phéochromocytomes [1; 5; 9; 11]. Cependant, si la tumeur est petite (< 1cm), de localisation ectopique ou s'il y a des remaniements post-chirurgicaux, ces tests peuvent ne pas être en mesure de la détecter [5; 12]. Il est donc recommandé de compléter le diagnostic anatomique par un test d'imagerie fonctionnelle. Les tests d'imagerie fonctionnelle les plus couramment utilisés sont la scintigraphie au MIBG et PET avec ^{18}F -fluorodopamine (^{18}F -FDA) ou ^{18}F -fluorodihydroxyphenylalanine (^{18}F -FDOPA) [12] (**Tableau VI**).

Tableau VI: Points forts et points faibles des examens d'imagerie utilisés pour le diagnostic du phéochromocytome [14].

	Strengths	Weakness
CT with and without IV contrast	<ul style="list-style-type: none"> • Localizes Pheo/PGL with 88%–100% sensitivity • Easiest for surgeon to interpret • Often the only imaging modality necessary to localize and plan for resection 	<ul style="list-style-type: none"> • Lacks specificity • Lower sensitivity (64%) for extra-adrenal or bilateral tumors • Requires IV contrast
MRI	<ul style="list-style-type: none"> • Localizes Pheo/PGL with 88%–100% sensitivity • Localizes extra-adrenal and familial adrenal Pheo/PGL with near 100% sensitivity • Avoids radiation exposure of CT 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficult to interpret for surgical planning • Less tolerated by some patients (claustrophobia)
123 I-MIBG-SPECT with or without CT	<ul style="list-style-type: none"> • Can confirm biochemical diagnosis of Pheo/PGL with 95%–100% specificity 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower sensitivity than CT/MRI • 50% of normal adrenal glands demonstrate uptake (false positives) • Sensitivity reduced in familial PGL, malignant disease and extra-adrenal Pheo/PGL
Octreotide scan	<ul style="list-style-type: none"> • High sensitivity for metastatic disease • Can be positive in tumors that have no MIBG uptake 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable uptake in tumors • Less sensitive than 123 I-MIBG for primary disease
18 F-FDG PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> • Superior to 123 I-MIBG, 18 F-FDA in visualization of malignant Pheo/PGL and metastasis; especially in patients with <i>SDHB</i> mutations 	<ul style="list-style-type: none"> • Cannot be differentiated between benign and malignant lesions • Expensive
18 F-FDA PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> • Good imaging agent for Pheo/PGL • Superior to 123 or 131 I-MIBG in detection of Pheo/PGL especially for malignant tumors (testing only in VHL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficult to produce and limited availability • Normal adrenal uptake (false positives) • Expensive
18 F-FDOPA PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> • Superior to 123 I-MIBG in detection of Pheo/PGL • Does not concentrate within normal adrenal tissue 	<ul style="list-style-type: none"> • Low sensitivity for metastatic Pheo/PGL • Limited availability • Expensive
68 Ga-DOTATATE PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> • High sensitivity in patients with high risk of PGL and metastatic disease • Superior to 123-MIBG in detecting lesions in all locations, particularly bone 	<ul style="list-style-type: none"> • Available only in clinical trials • Expensive

L'imagerie peut révéler la présence d'une tumeur surrénalienne bilatérale. Le phéochromocytome bilatéral représente 10% des cas des phéochromocytomes [15-18]. Chez 80 % des patients présentant une atteinte bilatérale, une affection génétique sous-jacente est diagnostiquée [19]. Le phéochromocytome bilatéral est le plus souvent associé à des mutations au niveau des gènes NF1, RET et VHL (**Tableau VII**) [3; 19-23].

Le gène NF1 est situé au niveau du chromosome 17q11.2 [23]. Les mutations au niveau de ce gène sont à l'origine de la survenue de la neurofibromatose de type 1 [17; 23]. Cette dernière est une maladie à transmission autosomique dominante avec une incidence annuelle de 1/3000 [11; 19; 21; 23]. Le diagnostic de NF1 est posé lorsque le patient remplit au moins 2 des critères cliniques (Voir : **Tableau VII**) [11; 21]. Bien que le phéochromocytome ne fasse pas partie des critères de diagnostic, il survient à une fréquence plus élevée que dans la population générale [11; 23]. Environ 5% des patients développent un phéochromocytome [11; 22; 23]. Dans 25 % des cas, le phéochromocytome est bilatéral [3].

Le proto-oncogène RET est situé sur le chromosome 10q11.21 [23]. Les mutations activatrices de ce gène sont à l'origine de la survenue de la néoplasie endocrinienne multiple (NEM 1 et 2) [22-24]. Le NEM 2 est un syndrome à transmission autosomique dominante avec une incidence annuelle de 1,25-7,5/10000000 et une prévalence de 1/30000 [3; 11; 20]. Le NEM 2 est caractérisé par l'association d'un carcinome médullaire thyroïdien (CMT) chez 100% des patients avec un phéochromocytome bilatéral chez 50% des patients [3; 21]. Le syndrome NEM 2 englobe trois sous-groupes : NEM 2A, NEM 2B et le CMT isolé familial [20] (Voir : **Tableau VII**).

Tableau VII: Caractéristiques des syndromes familiaux associés au phéochromocytome bilatéral [3; 19-23].

Syndrome	Gène	Chromosome	Transmission	Présentation clinique	Age moyen au moment du diagnostic du phéochromocytome	Phéochromocytome métastatique
Neurofibromatose de type 1	NF1	17q11.2	Autosomique dominante	<p>Critères diagnostiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurofibromes cutanés (2 ou plus) - Neurofibromes plexiformes - Taches café au lait (6 ou plus ; $\leq 0,5$ cm avant la puberté et $\geq 1,5$ cm après la puberté) - Nodules de Lisch (hamartome bénin de l'iris) - Lentigines inguinales ou axillaires - Dysplasie des os longs - Gliomes du nerf optiques - Parent au premier degré avec NF1 <p>Tumeurs associées mais ne faisant pas partie des critères de diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phéochromocytome (bilatéral) - Tumeurs malignes de la gaine nerveuse périphérique - Leucémie myéloïde chronique 	41 ans	7 %
Néoplasie endocrinienne multiple de type 2	RET	10q11.2	Autosomique dominante	<p>NEM 2A :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cancer médullaire de la thyroïde - Phéochromocytome (bilatéral) - Hyperparathyroïdie <p>NEM 2B :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cancer médullaire de la thyroïde - Phéochromocytome (bilatéral) - Syndrome marfanoïde - Neuromatose cutanéomuqueuse - Ganglioneuromes gastro-intestinaux <p>CMT isolé familial :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cancer médullaire de la thyroïde 	37 ans	0,4 %
Von Hippel Lindau	VHL	3p25	Autosomique dominante	<ul style="list-style-type: none"> - Hémangioblastomes du système nerveux central (y compris la rétine) - Tumeurs du sac endolymphatique - Cystadénomes épидидymaires - Phéochromocytome (bilatéral) - Carcinomes rénaux à cellules claires - Kystes rénaux - Tumeurs neuroendocrines du pancréas - Kystes pancréatiques 	30 ans	4 %

Le gène VHL est situé sur le chromosome 3p25.3 [23]. Les mutations au niveau de ce gène sont à l'origine de la survenue du syndrome de Von Hippel-Lindau [17; 22]. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1964 [25], mais le gène VHL n'a été identifié qu'en 1993 [26]. Le syndrome VHL est un syndrome à transmission autosomique dominante avec une incidence annuelle de 1/27300 et une prévalence de 1/46900 [27]. La maladie est caractérisée par la survenue de diverses tumeurs bénignes et malignes (Voir : **Tableau VII**). Environ 10-26% des patients atteints du syndrome VHL développent un phéochromocytome [11; 20; 22; 23]. Dans 50 % des cas le phéochromocytome est bilatéral [22].

Le syndrome VHL est classé en deux types selon le risque de développer un phéochromocytome. Le VHL de type 1 est caractérisé par un faible risque de phéochromocytome, tandis que le VHL de type 2 est caractérisé par un risque élevé de phéochromocytome. Le VHL de type 2 est de plus divisé en fonction du risque de carcinome rénal ; le type 2A est associé à un faible risque de carcinome rénal ; le type 2B est associé à un risque élevé de carcinome rénal et le type 2C est caractérisé par la présentation de phéochromocytome seul sans autres manifestations de la maladie VHL [3; 17; 21; 24; 28] (**Tableau VIII**). Parmi les mutations associées au syndrome VHL type 2C, on trouve la mutation Val84Leu [28-30]. Cette dernière n'a été décrite que dans une dizaine d'articles depuis 1995 [28-34]. Il n'existe à ce jour aucun protocole pour la prise en charge des sujets porteurs de cette mutation.

Ce travail porte sur une famille marocaine porteuse de la mutation Val84Leu du gène VHL se manifestant par un phéochromocytome bilatéral. Le but est de rapporter les données épidémiologiques de la famille et de proposer un protocole de prise en charge et de suivi pour les sujets porteurs de la mutation.

Tableau VIII: Types du syndrome VHL et leurs corrélations génotype-phénotype [28].

<i>Type du VHL</i>	<i>Type de mutation du gène VHL</i>	<i>HB de la rétine</i>	<i>HB du SNC</i>	<i>CRCC</i>	<i>Phéochromocytome</i>
<i>1</i>	Faux-sens, insertion, par site d'épissage, non-sens, délétion	+	+	+	-
<i>2 A</i>	Faux-sens	+	+	-	+
<i>2 B</i>	Faux-sens	+	+	+	+
<i>2 C</i>	Faux-sens	-	-	-	+

HB : Hémangioblastome

SNC : Système nerveux central

CRCC : Carcinome rénal à cellules claires

Matériels et Méthodes

I. La collecte des données :

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux disponibles et complétées par l'interrogatoire des patients.

La collecte de données a été mise à jour en décembre 2020.

II. L'histoire familiale :

Une famille marocaine porteuse de la mutation Val84Leu du gène VHL a été identifiée. La découverte de cette mutation s'est faite en premier chez le propositus (le sujet III1). L'étude génétique a été demandée devant le diagnostic d'un phéochromocytome bilatéral chez le propositus (III1) et son frère (III2) qui étaient âgés de 17 et 13 ans respectivement.

La prise en charge chirurgicale des deux sujets s'est faite au sein du service de chirurgie « A » à l'hôpital Ibn Sina. L'étude génétique n'a été réalisée que pour le propositus (III1). Cette étude a été faite par le laboratoire de génétique moléculaire à l'hôpital européen Georges Pompidou à Paris par la Professeur Anne-Paule Roqueplo.

Après l'identification de cette mutation, l'histoire familiale a été retracée à la recherche de cas similaires dans la famille et l'arbre généalogique a été dressé (**Figure 7**). Cette étape a permis l'identification des sujets II1 et II2 ayant présenté une atteinte similaire et forts probablement porteurs de la mutation Val84Leu.

Le reste de la famille a été convoqué pour les informer de la présence de la mutation familiale, leur proposer un diagnostic génétique pré-symptomatique (dépistage de la maladie), les informer et sensibiliser vis-à-vis des symptômes du phéochromocytome. Les sujets I1 et I2 étaient bien portants et ont refusé l'étude génétique. Chez les sujets II3, II4 et III4, le diagnostic de phéochromocytome a été évoqué devant la présentation de symptômes. Le sujet II5 a bénéficié d'un dépistage clinique. Les sujets III3, III5, III6, III7, III8, III10, III11 ont bénéficié d'un diagnostic génétique pré symptomatique (dépistage de la maladie). Ce dernier a confirmé la présence de la mutation Val84Leu du gène VHL chez les sujets III5, III6, III10. Quant aux sujets III3, III7, III8 et III11, ils n'ont pas hérité de la mutation, ce qui a permis de les dispenser de la surveillance médicale.

Les sujets IV3 et IV4 ont été considéré non porteur puisque leur mère (sujet III3) est non porteuse.

III. Les observations :

Les observations sont rapportées selon l'ordre chronologique de la prise en charge et/ou l'identification des sujets par l'équipe du service de chirurgie « A » à l'hôpital Ibn Sina.

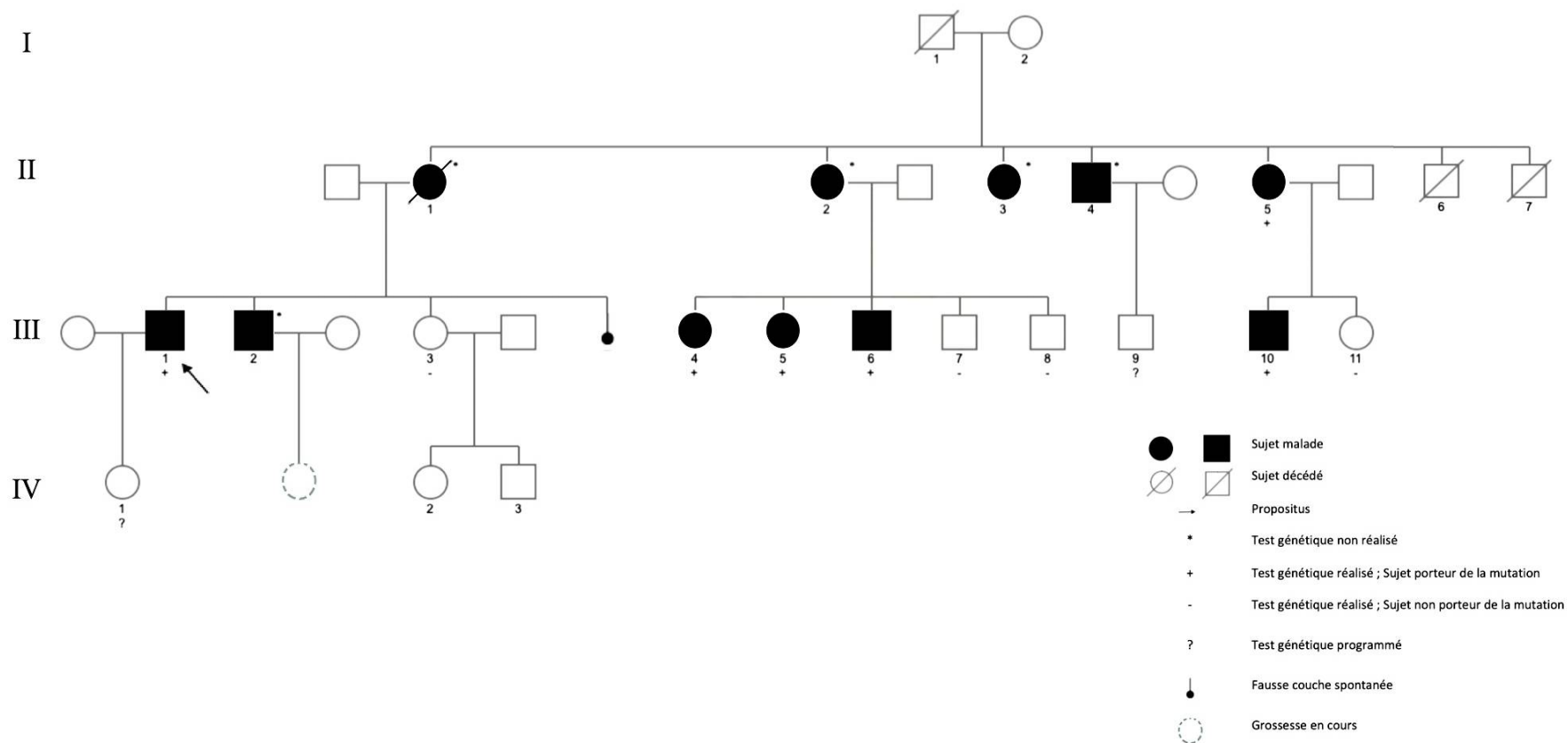


Figure 7: Arbre généalogique de la famille

Sujet malade = sujet chez qui un phéochromocytome a été diagnostiqué et/ou a été confirmé porteur de la mutation Val84Leu par un test génétique.

Sujet III 1 :

Propositus

Le sujet est actuellement âgé de 35 ans. Il a été hospitalisé en 2003 à l'âge de 17 ans pour HTA, céphalées et une baisse de l'acuité visuelle brutale due à un décollement de la rétine. Au cours de son hospitalisation, un dosage des DMU a été réalisé montrant un taux élevé de la normétanéphrine (valeur non disponible). La Tomodensitométrie abdominale réalisée a objectivé une masse surrénalienne droite (cliché non disponible). Le patient a bénéficié d'une surrénalectomie totale droite par voie sous costale droite après une préparation médicale par des antihypertenseurs. L'intervention était marquée par la survenue d'extrasystoles et d'une hypotension en peropératoire. Les suites postopératoires étaient simples. L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome. Le dosage des dérivés méthoxylés urinaires réalisé deux mois après la surrénalectomie était normal. Le taux de normétanéphrine était de 880 nmol/24 heures (VN : 400 – 2500 nmol/24 heures) et le taux de métanéphrine était de 770 nmol/24 heures (VN : 200 – 1500 nmol/24 heures).

Parallèlement, son frère (le sujet III2) a été hospitalisé et opéré pour un phéochromocytome bilatéral. Le patient III1 a été donc convoqué pour la recherche d'une atteinte controlatérale 30 mois après sa surrénalectomie droite. Le dosage des DMU réalisé a montré une élévation du taux de la normétanéphrine à 11510 nmol/24 heures (VN : 400 –2500 nmol/24 heures) et un taux normal de métanéphrine à 720 nmol/24 heures (VN : 200 – 1500 nmol/24 heures). La TDM abdominale a confirmé la présence d'une lésion de la surrénale controlatérale, montrant une masse tissulaire de 35 x 30 mm. Le patient a été opéré pour surrénalectomie totale gauche par voie coelioscopique

après une préparation médicale par des antihypertenseurs. Les suites postopératoires étaient simples. L'examen histologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome gauche. Le sujet reçoit une supplémentation en corticoïdes à vie.

Une étude génétique a été demandée devant la présence d'un phéochromocytome bilatéral chez les deux frères (III1 et III2). Elle a été réalisée par le laboratoire de génétique moléculaire à l'hôpital européen Georges Pompidou à Paris. Cette étude intéressait le gène VHL et le gène RET. Le résultat était l'identification d'une mutation faux-sens au niveau du gène VHL : G>C au niveau du nucléotide 250 (Val84Leu). Le gène RET ne présentait pas de mutation.

Le patient a ensuite refusé toute exploration et surveillance, mais nous avons régulièrement des informations sur son état par le biais de son frère (III2). Le patient se porte bien.

Sujet III 2 :

Le patient est actuellement âgé de 30 ans. Il a été pris en charge en 2003 à l'âge de 13 ans pour des céphalées, sueurs, palpitations et sensation de chaleur. Le dosage des DMU a montré une élévation du taux de normétanéphrine à 3440 nmol/24 heures (VN : 400 – 2500 nmol/24 heures). Le taux de métanéphrine était normal à 320 nmol/24 heures (VN : 200 – 1500 nmol/24 heures). La TDM abdominale a objectivé la présence d'une masse surrénalienne gauche mesurant 12 x 11 mm. Le patient a bénéficié d'une surrénalectomie totale gauche par voie cœlioscopique après une préparation

médicale par des antihypertenseurs. Les suites postopératoires étaient simples. L'examen histologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome. Le dosage des DMU réalisé trois semaines après la chirurgie a trouvé un taux de normétanéphrine à 2630 nmol/24 heures (VN : 400 – 2500 nmol/24 heures) et un taux de métanéphrine à 620 nmol/24 heures (VN : 200 – 1500 nmol/24 heures).

L'évolution était marquée par la disparition des symptômes. Le patient a consulté 8 mois plus tard devant la réapparition des symptômes. La TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne réalisée a objectivé la présence d'un processus surrénalien droit mesurant 13 mm de grand axe. Le patient a été opéré pour une surrénalectomie totale droite par voie cœlioscopique après une préparation médicale par des antihypertenseurs. L'examen histologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome droit. Le sujet reçoit une supplémentation en corticoïdes à vie.

L'étude génétique n'a pas été réalisée.

Depuis 2017, le patient présente des épistaxis, céphalées et sueurs. L'examen clinique est normal, notamment la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Un dosage des DMU, une imagerie par résonance magnétique cérébrale et un fond d'œil ont été réalisés n'objectivant aucune anomalie. Actuellement, un dosage des DMU est demandé.

Sujet II 1 :

Prise en charge dans un autre service que le nôtre

Le sujet est décédé en 1991 à l'âge de 26 ans. Elle se plaignait de céphalées pendant un an avant son décès. Elle a ensuite présenté une amaurose et des crises d'HTA. Elle a été hospitalisée durant le 3^{ème} trimestre de sa 4^{ème} grossesse pour prééclampsie. Au cours de cette hospitalisation, un phéochromocytome a été suspecté. La grossesse n'a pas été menée à terme. Le sujet a eu un avortement spontané puis est décédé 2 semaines après.

Sujet II 2 :

Prise en charge par le service de chirurgie D

La patiente est actuellement âgée de 40 ans. Elle a été hospitalisée en 2002 à l'âge de 21 ans pour des vomissements, asthénie, crises d'HTA et une artériopathie oblitérante du membre inférieur droit. Durant cette hospitalisation, la patiente a eu une amputation du membre inférieur droit. Durant sa prise en charge, un phéochromocytome droit a été suspecté (dossier non disponible). La patiente a bénéficié d'une surrénalectomie totale droite par laparotomie. L'examen histologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome (dossier non disponible).

La patiente a présenté des pics hypertensifs trois ans après. Le bilan réalisé a objectivé la présence d'une tumeur surrénalienne gauche (dossier non disponible). La patiente a bénéficié d'une surrénalectomie totale gauche par laparotomie. Le diagnostic de phéochromocytome bilatéral a été confirmé par l'examen histologique (dossier non disponible). Le suivi était sans particularités.

La patiente a eu 5 grossesses menées à terme sans anomalies. Elle n'adhère à aucun protocole de suivi, mais nous avons régulièrement de ses nouvelles par le biais de sa descendance et sa fratrie. La patiente se porte bien. Elle reçoit une supplémentation en corticoïdes à vie.

Sujet I1 :

Le sujet est décédé en 2016 à l'âge de 82 ans. Il était asymptomatique et bien portant. Le sujet a refusé l'étude génétique depuis 2003.

Sujet I2 :

Le sujet est actuellement âgé de 74 ans. Elle est asymptomatique et se porte bien. Elle refuse l'étude génétique depuis 2003.

Sujet II 5 :

Résidente et prise en charge en Espagne

La patiente est actuellement âgée de 52 ans. Elle a consulté en 2003 devant l'identification de la mutation Val84Leu du gène VHL chez son neveu III1. La patiente était âgée de 35 ans, au cours de son 3^{ème} mois de grossesse et était asymptomatique. Le dosage des DMU et la TDM abdominale ont suspecté un phéochromocytome droit (dossier non disponible). La décision de son équipe médicale était de réaliser la surrénalectomie totale droite par voie coelioscopique au cours du 2^{ème} trimestre de grossesse. L'examen histologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome droit. L'étude génétique a confirmé la présence de la mutation familiale c.250G>C (p.Val84Leu) du gène VHL. Le suivi était sans particularités. La patiente a mené à terme sa grossesse.

Un protocole de surveillance a été instauré consistant en la réalisation annuelle d'un dosage des DMU, une IRM cérébrale et médullaire, un audiogramme et un fond d'œil. Ce protocole a été instauré par son médecin en Espagne. La patiente suit régulièrement le protocole de surveillance. Elle n'a pas présenté de phéochromocytome du côté controlatéral à ce jour.

Sujet II 3 :

La patiente est actuellement âgée de 39 ans. Elle est suivie depuis 1999 pour diabète sous insulinothérapie. Elle a développé en 2001 une HTA résistante sous bithérapie. La patiente a été hospitalisée en 2007 à l'âge de 26 ans devant la présentation de céphalées frontales résistantes au traitement, des palpitations et sueurs. Un dosage des DMU a été réalisé montrant une élévation du taux de la normétanéphrine à 66000 nmol/24 heures (VN : 400 – 2100 nmol/24 heures) et un taux de métanéphrine < 100 nmol/24 heures (VN : 200 – 1500 nmol/24 heures). Une TDM abdominale a été réalisée montrant des tumeurs surrenaliennes bilatérales mesurant 50 x 45 mm à droite et 38 x 50 mm à gauche. Par ailleurs, une échographie trans-thoracique a été réalisée montrant un aspect de cardiopathie hypertensive. Après une préparation médicale par des antihypertenseurs, une surrenalectomie totale bilatérale a été réalisée par voie cœlioscopique. La chirurgie a été marquée par la survenue de pics hypertensifs et d'une hypotension. Les suites postopératoires étaient simples. L'examen histologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome bilatéral. Le suivi était marqué par la disparition de l'HTA. La patiente a refusé l'étude génétique. Elle est toujours suivie aux services d'endocrinologie et de chirurgie « A » à l'hôpital Ibn Sina. Elle reçoit une supplémentation en corticoïdes à vie.

Sujet II 4 :

Le sujet est actuellement âgé de 29 ans. Il a présenté en juin 2008 à l'âge de 17 ans des céphalées chroniques, crises d'HTA, sueurs et froideur des membres inférieurs. Ces symptômes ont poussé le patient à consulter un médecin généraliste. Ce dernier, avait connaissance des ATCD familiaux de phéochromocytome. Le médecin a donc réalisé une échographie abdominale dont le compte rendu a rapporté : « deux images focales en cocarde inversée en regard des segments VIII et VII du foie et mesurant respectivement 41,5 et 49,6 mm ». Le patient a été adressé à notre service. Le dosage des DMU réalisé a trouvé une élévation du taux de la normétanéphrine à 134050 nmol/24 heures (VN : 400 – 2500 nmol/24 heures) et un taux normal de métanéphrine à 420 nmol/24 heures (VN : 200 – 1500 nmol/24 heures). La TDM thoraco-abdominale réalisée a montré une masse surrénalienne droite mesurant 50 x 60 mm. Après une préparation médicale par des antihypertenseurs, le patient a été opéré pour surrénalectomie bilatérale totale par voie coelioscopique. Les suites postopératoires étaient marquées par la survenue d'une hypotension, d'une élévation du taux de la troponine et d'un trouble de repolarisation à l'électrocardiogramme. La décision du cardiologue de garde était l'abstention thérapeutique. L'évolution s'est faite vers la normalisation du taux de troponine et de l'ECG après 24 heures. L'examen histologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome droit. La surrénale gauche était sans anomalies histologiques. Le patient a refusé l'étude génétique. Il reçoit une supplémentation en corticoïdes à vie.

Actuellement, le patient se porte bien. Il est toujours suivi au service de chirurgie « A » à l'hôpital Ibn Sina.

Sujet III 3 :

Le sujet est actuellement âgé de 33 ans. Elle a bénéficié d'un diagnostic génétique pré symptomatique en 2014 à l'âge de 27 ans. Elle n'est pas porteuse de la mutation familiale c.250G>C (p.Val84Leu) du gène VHL.

Sujet III 4 :

La patiente est actuellement âgée de 15 ans. Elle s'est présentée en 2016 à l'âge de 10 ans devant la présentation de céphalées et vertige depuis 1 an. Le dosage des DMU a montré une élévation du taux de la normétanéphrine à 1424 nmol/24 heures (VN : 44 – 213 nmol/24 heures). Une TDM abdominopelvienne a été réalisé montrant une formation nodulaire surrénalienne mesurant 25 mm de largeur et 21 mm de diamètre antéropostérieur à gauche et un nodule surrénalien mesurant 13 mm de diamètre à droite évoquant un phéochromocytome bilatéral (**Figure 8**). Après une préparation médicale par des antihypertenseurs, la patiente a subi une surrénalectomie bilatérale totale sous cœlioscopie. Les suites postopératoires étaient simples. L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome bilatéral. La patiente reçoit une supplémentation en corticoïdes et en minéralocorticoïdes à vie.

Une étude génétique a été réalisée par le département de génétique à l'Institut National d'Hygiène. L'étude a montré la présence de la mutation familiale c.250G>C (p.Val84Leu) du gène VHL à l'état hétérozygote.

Le suivi était sans particularités. Le développement staturopondéral et pubertaire s'est déroulé sans anomalies. La patiente a eu ses ménarches à l'âge de 12 ans. Elle est actuellement au stade S4P4 selon la classification de Tanner. La patiente est toujours suivie aux services d'endocrinologie et de chirurgie « A » à l'hôpital Ibn Sina.

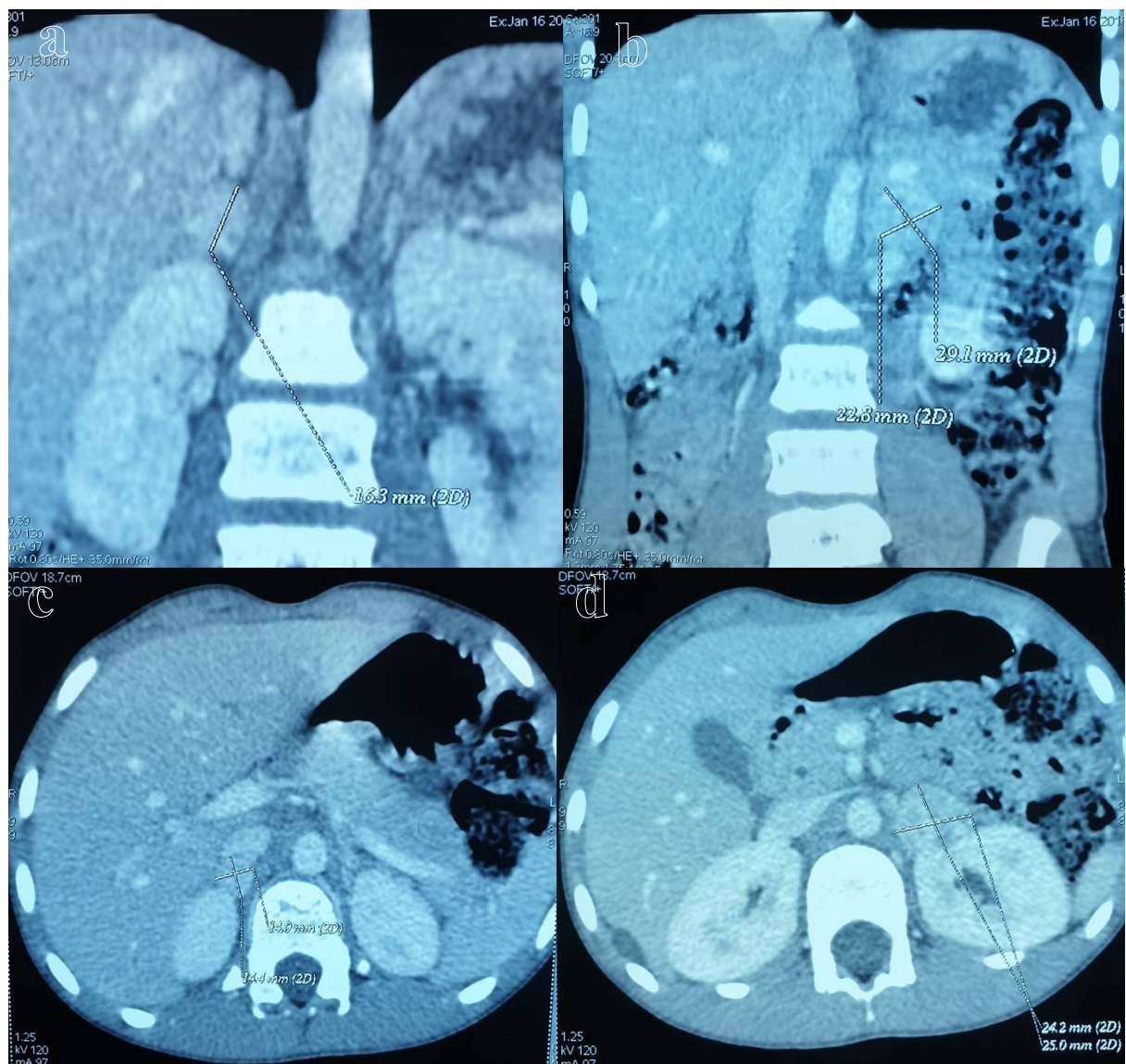


Figure 8: Coupes scannographiques montrant une tumeur surrénalienne bilatérale chez le sujet III4.

a) et b) Coupes coronales

c) et d) Coupes transversales

Sujet III 5 :

La patiente est âgée actuellement de 12 ans. Elle a bénéficié d'un diagnostic génétique pré symptomatique en novembre 2016 à l'âge de 08 ans. L'étude génétique a été réalisée par le département de génétique à l'Institut National d'Hygiène. L'étude a objectivé la présence de la mutation familiale c.250G>C (p.Val84Leu) du gène VHL à l'état hétérozygote. Un protocole de surveillance a été instauré consistant en un dosage annuel des DMU. En février 2017, un dosage des DMU a trouvé un taux élevé de normétanéphrine à 1 523 nmol/24 heures (VN : 44 – 213 nmol/24 heures) et un taux normal de métanéphrine à 49 nmol/24 heures (VN : 40 – 228 nmol/24 heures). Une TDM abdominale a été réalisée objectivant des nodules surrenaliens bilatéraux mesurant 22 x 17 x 15 mm à droite et 26 x 16 x 14 mm à gauche (**Figure 9**). La patiente a bénéficié d'une surrenalectomie totale bilatérale par voie cœlioscopique après une préparation médicale par des antihypertenseurs. Les suites postopératoires étaient simples. L'examen anatomopathologique a confirmé le phéochromocytome bilatéral. La patiente reçoit une supplémentation en corticoïdes et en minéralocorticoïdes à vie.

Le suivi était sans particularités. Le développement staturopondéral et pubertaire s'est déroulé sans anomalies. La patiente a eu ses ménarches cette année. Elle est actuellement au stade S3P3 selon la classification de Tanner. La patiente est toujours suivie aux services d'endocrinologie et de chirurgie « A » à l'hôpital Ibn Sina.

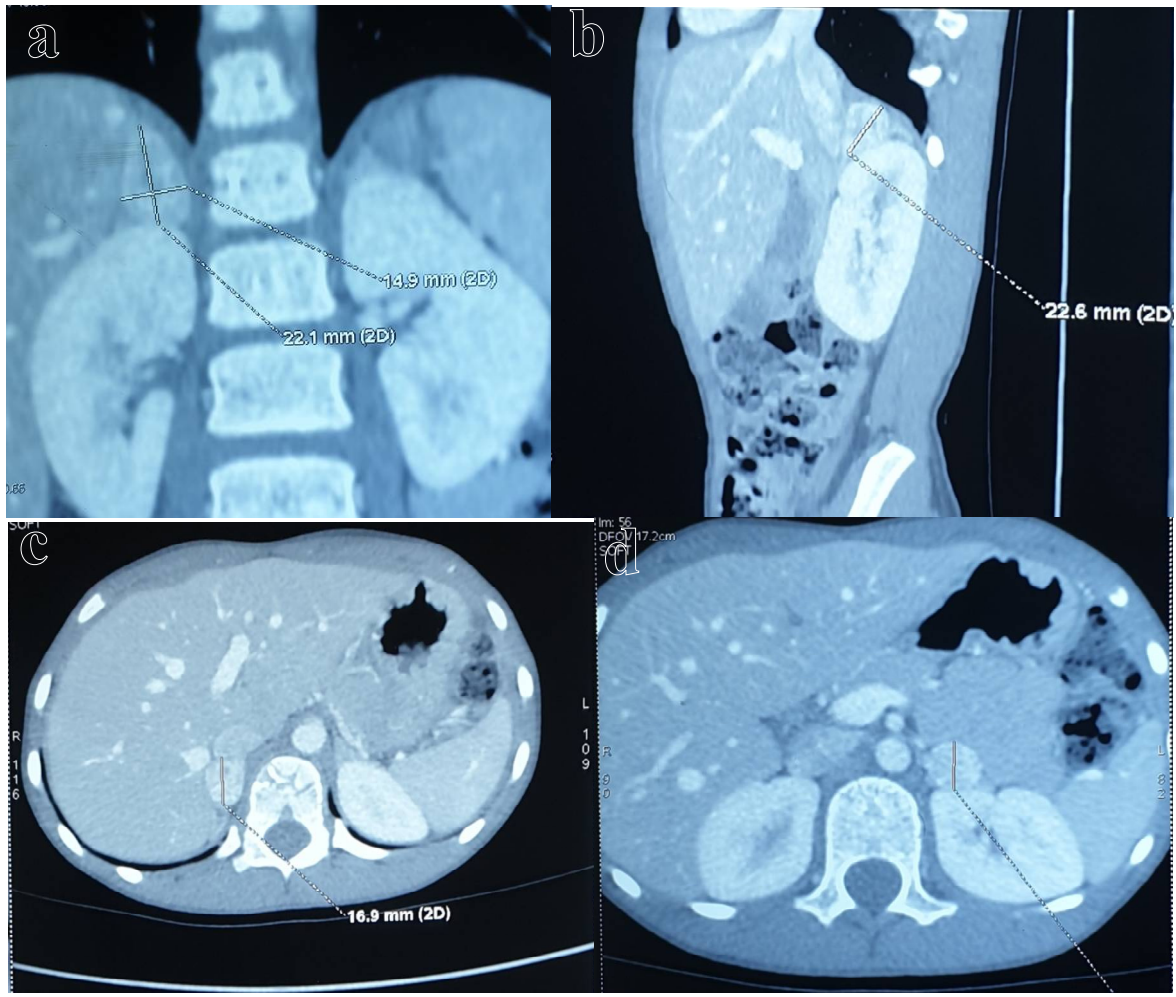


Figure 9: Coupes scannographiques montrant une tumeur surrénalienne bilatérale chez le sujet III5.

- a) *Coupe coronale*
- b) *Coupe sagittale*
- c) *et d) Coupes transversales*

Sujet III 6 :

Le sujet est actuellement âgé de 11 ans. Il a bénéficié d'un diagnostic génétique pré symptomatique en février 2018 à l'âge de 9 ans. L'étude génétique a été réalisée par le département de génétique à l'Institut National d'Hygiène. L'étude a objectivé la présence de la mutation familiale c.250G>C (p.Val84Leu) du gène VHL. Un dosage des DMU couplé à une TDM abdominale ont été réalisés. Le taux de normétanéphrine était de 60 nmol/24 heures (VN : 44 – 213 nmol/ 24 heures) le taux de métanéphrine était de 66 nmol/24 heures (VN : 40 – 228 nmol/24 heures). La TDM abdominale n'a montré aucune anomalie surrénalienne.

Un protocole de surveillance a été instauré consistant en un examen clinique et un dosage des DMU annuels. Le dosage des DMU réalisé en Juillet 2019 était normal. Le patient se plaint actuellement de céphalées. Le dosage récent des DMU est toujours normal.

Sujet III 10 :

Résident et pris en charge en Espagne

Le sujet est âgé actuellement de 7 ans. Il a bénéficié d'un diagnostic génétique pré symptomatique en 2018 à l'âge de 5 ans. Il est porteur de la mutation c.250G>C (p.Val84Leu) du gène VHL. Il suit régulièrement un protocole de surveillance consistant en la réalisation annuelle d'un dosage des DMU, IRM cérébrale et médullaire, un audiogramme et un FO. Ce protocole a été instauré par son médecin en Espagne. Il est toujours asymptomatique.

Sujet III 11 :

Résidente et prise en charge en Espagne

Le sujet est actuellement âgé de 11 ans. Elle a bénéficié d'un diagnostic génétique pré symptomatique en 2018. Elle n'est pas porteuse de la mutation familiale c.250G>C (p.Val84Leu) du gène VHL.

Sujet III 7 :

Le sujet est actuellement âgé de 12 ans. Il a bénéficié d'un diagnostic génétique pré symptomatique en 2019. L'étude génétique a été réalisée par le département de génétique à l'Institut National d'Hygiène. Le sujet n'est pas porteur de la mutation familiale c.250G>C (p.Val84Leu) du gène VHL.

Sujet III 8 :

Le sujet est actuellement âgé de 9 ans. Il a bénéficié d'un diagnostic génétique pré symptomatique en 2019. L'étude génétique a été réalisée par le département de génétique à l'Institut National d'Hygiène. Le sujet n'est pas porteur de la mutation familiale c.250G>C (p.Val84Leu) du gène VHL.

Sujet IV 2 :

Le sujet est âgé de 6 ans. Sa mère est non porteuse de la mutation. Elle est donc dispensée de surveillance.

Sujet IV 3 :

Le sujet est âgé de 3 ans. Sa mère est non porteuse de la mutation. Il est donc dispensé de surveillance.

Sujet IV 1 :

Il s'agit d'un nourrisson de 22 mois. L'étude génétique est programmée.

Sujet III 9 :

Il s'agit d'un nourrisson d'un an. L'étude génétique est programmée.

Sujet II 6 :

Le sujet est décédé en 1983 à l'âge de 13 ans de cause inconnue.

Sujet II 7 :

Le sujet est décédé en 1991 à l'âge de 13 ans suite à un accident de la voie public.

IV. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Nous avons mené une étude descriptive chez la famille rapportée afin de déterminer les paramètres épidémiologiques de la maladie. Parmi les 23 membres rapportés, nous avons exclu huit sujets de cette étude descriptive : les sujets I1, I2, II6, II7, III9, IV1, IV3 et IV4.

Les sujets I1 et I2 n'ont pas été inclus du fait qu'ils étaient asymptomatiques et ont refusé l'étude génétique.

Les sujets II6 et II7 sont décédés à l'âge de 13 ans en 1983 et en 1991 respectivement. Ils n'ont pas été inclus dans l'étude du fait de l'absence d'informations.

Les sujets IV3 et IV4 ont été exclus du fait qu'ils sont considérés non porteurs de la mutation Val84Leu vu que leur mère est non porteuse.

Les sujets III9 et IV1 n'ont toujours pas réalisé de diagnostic génétique pré-symptomatique et sont par conséquent exclus de l'étude.

Les 15 membres de la famille inclus dans l'étude sont représentés par 11 sujets malades et quatre sujets non porteurs de la mutation Val84Leu suite à un diagnostic génétique pré-symptomatique, notamment les sujets III3, III7, III8 et III11.

Les sujets malades (SM) sont les sujets chez qui un phéochromocytome a été diagnostiqué et/ou ont été confirmés porteurs de la mutation Val84Leu par un test génétique. Le sujet II1 a été considéré porteur de la mutation étant donné que sa descendance est porteuse de la mutation Val84Leu et/ou a présenté un phéochromocytome bilatéral. Les sujets malades sont répartis sur deux générations :

- SM_{II} : II^{ème} génération : II1, II2, II3, II4, II5.
- SM_{III} : III^{ème} génération : III1, III2, III4, III5, III6, III10.

V. Recherche bibliographique :

Nous avons réalisé une recherche bibliographique à la recherche de publications décrivant des sujets porteurs de la mutation Val84Leu du gène VHL de **1995** à **2020**. Nous avons exclu les revues de littérature et les mises au point.

Les mots-clés utilisés pour cette recherche étaient : « **V84L** », « **Val84Leu** » et « **VHL mutation** ».

L'association des mots-clés s'est faite comme suit : **V84L OR Val84Leu AND VHL mutation**.

Les bases de données utilisées pour cette recherche bibliographique étaient : **Scholar ; Embase ; Web of Science ; Clinivar ; The UMD-VHL mutations database ; Science Direct ; Scopus ; Pubmed et Cochrane Library**.

Résultats

I. Étude descriptive : Analyse des paramètres épidémiologiques :

1. Mode de découverte :

Parmi les 11 sujets malades, la découverte de la maladie a été faite suite à la présence de symptômes chez sept sujets, soit 63,64 %.

Chez un sujet (9,09 %), la découverte a été faite par un dépistage biologique et radiologique (DMU + TDM abdominale). Ce sujet appartient à la II^{ème} génération.

Chez trois patients (27,27 %), la découverte a été faite par un diagnostic génétique pré-symptomatique (dépistage de la maladie). Tous ces patients appartiennent à la III^{ème} génération.

2. Étude génétique :

Parmi les 15 membres de la famille inclus dans l'étude descriptive, l'étude génétique a été réalisée chez 10 sujets, soit 66,67%.

Parmi les 10 tests génétiques réalisés, sept étaient pré-symptomatiques, soit 70%. Et trois tests ont été réalisés après la prise en charge chirurgicale pour le phéochromocytome, soit 30%.

Parmi les 10 tests génétiques réalisés, six ont confirmé la présence de la mutation Val84Leu du gène VHL, soit 60%. Trois de ces tests positifs étaient pré-symptomatiques, soit 50%.

Parmi les 10 membres de la III^{ème} génération inclus dans l'étude, neuf sujets ont bénéficié d'une étude génétique, soit 90% des membres de la III^{ème} génération.

Parmi les cinq membres de la II^{ème} génération inclus dans l'étude, seul un membre de la II^{ème} génération a bénéficié d'une étude génétique, soit 20%.

3. Age au moment du diagnostic :

La médiane d'âge de l'ensemble des sujets malades (SM) est de 19 ans avec IQR (25-75) : 11-26 ans et des extrêmes variant de 5 ans à 35 ans.

Chez les cinq sujets de la II^{ème} génération (SM_{II}) les âges de découverte étaient : 17 ; 21 ; 26 ; 35 ans.

Chez les six sujets de la III^{ème} génération (SM_{III}) les âges de découverte étaient : 5 ; 8 ; 9 ; 10 ; 13 ; 17 ans.

4. Symptômes et signes cliniques :

Parmi les 11 sujets malades (SM), sept sujets ont présenté une symptomatologie liée au phéochromocytome.

Les symptômes et signes cliniques sont rapportés dans le **tableau IX**.

5. Dosage des DMU :

Un dosage des DMU a été réalisé chez tous les sujets malades.

Le dosage des DMU a confirmé la suspicion de phéochromocytome chez neuf sujets. Seule la normétanéphrine était élevée chez tous ces sujets.

Les valeurs du taux de normétanéphrine n'ont pas été retrouvées chez trois sujets (II1, II2, II5).

Chez les six autres sujets, le taux médian de normétanéphrine était 6,84 fois la normale avec des extrêmes variant de 1,376 à 53 fois la normale.

Le taux des DMU était normal chez deux sujets, notamment le sujet III6 et III10. Ces derniers sont porteurs de la mutation Val84Leu mais n'ont pas présenté de phéochromocytome jusqu'à présent. Chez ces patients, le dosage des DMU est utilisé pour la surveillance.

Tableau IX: Symptômes et signes cliniques retrouvés chez les sujets présentant une symptomatologie liée au phéochromocytome.

Symptômes / Signes cliniques	Nombre de patients	Pourcentage
Céphalées	6	85,71 %
HTA	5	71,43 %
Sueurs	3	42,86 %
Palpitations	2	28,57 %
Baisse de l'acuité visuelle	1	14,29 %
Sensation de la chaleur	1	14,29 %
Vomissements	1	14,29 %
Asthénie	1	14,29 %
Froider des membres inférieurs	1	14,29 %
Déséquilibre d'un diabète pré-existant	1	14,29 %
Vertige	1	14,29 %

La triade de Ménard a été retrouvée chez 2 sujets (28.57%)

6. TDM abdominale :

Parmi les 11 sujets malades (SM), la TDM abdominale a objectivé la présence d'une tumeur surrénalienne uni- ou bilatérale chez huit sujets :

- Chez trois patients (II3, III4, III5), la TDM a révélé une tumeur surrénalienne bilatérale synchrone, soit 37,50 %.

- Chez trois sujets (37,50%), la bilatéralité de la tumeur surrénalienne a nécessité la réalisation de deux TDM à des intervalles différents (**Tableau X**).

- Chez 2 sujets (II5 et II4), la TDM abdominale a révélé une tumeur surrénalienne droite, soit 25 %.

La TDM abdominale était sans anomalies chez deux sujets (II6 et III10). Ces sujets sont porteurs de la mutation Val84Leu mais n'ont pas présenté de phéochromocytome jusqu'à présent. Chez ces sujets, la TDM abdominale est utilisée pour la surveillance.

7. Traitement :

A) Chirurgical :

Parmi les 11 sujets malades (SM), huit sujets ont été opérés pour une tumeur surrénalienne uni- ou bilatérale. Chez tous ces sujets, une préparation médicale par des antihypertenseurs a été réalisée.

- 4 sujets/8 ont eu une surrénalectomie bilatérale d'emblée, soit 50%.

- 3 sujets/8 ont eu une surrenalectomie bilatérale en 2 temps, soit 37,50%. L'intervalle entre les deux surrenalectomies était de 30 mois pour le sujet III1 (Propositus), 11 mois pour le sujet III2 et 36 mois pour le sujet II2.

- 1 sujet/8 a eu une surrenalectomie unilatérale droite, soit 12,50%. Il s'agit du sujet II5. Le sujet n'a pas présenté de tumeur surrenalienne du côté controlatéral jusqu'à présent.

Quinze surrenalectomies ont été réalisées, dont 80,00 % étaient par voie cœlioscopique.

B) Substitutif :

Sept sujets malades opérés pour surrenalectomie bilatérale ont eu une corticothérapie substitutive par voie orale à base d'hydrocortisone à 20/10 mg par jour. Seulement deux d'entre eux ont accepté de prendre une supplémentation en fludrocortisone à 1 mg par jour, il s'agit des sujets III4 et III5.

8. Complications :

Parmi les 11 sujets malades (SM), cinq sujets (45,45 %) ont présenté des complications au cours de la prise en charge (**Tableau XI**).

Tableau X: Résultats et intervalle des TDM réalisées chez les sujets ayant présenté un phéochromocytome bilatéral métachrone.

Patients	TDM	Résultat	Intervalle
III 1 Propositus	1 ^{ère} TDM	Masse surrénale droite	30 mois
	2 ^{ème} TDM	Masse surrénale gauche	
III 2	1 ^{ère} TDM	Masse surrénale gauche	11 mois
	2 ^{ème} TDM	Masse surrénale droite	
II 2	1 ^{ère} TDM	Masse surrénale droite	36 mois
	2 ^{ème} TDM	Masse surrénale gauche	

Tableau XI: Complications présentées par les sujets malades.

Sujets	Complications		
	Préopératoires	Peropératoires	Post surrénalectomies
III1	Décollement de la rétine	- Extrasystoles - Hypotension	
II1	- Amaurose - Prééclampsie - Avortement - Décès		
II1	- AOMI - Amputation du MI droit		
II3	Cardiopathie Hypertensive	- Pics Hypertensifs - Hypotension	
II4			- Hypotension - Trouble de la repolarisation cardiaque - Élévation du taux de la troponine

9. Examen anatomopathologique :

Parmi les 11 sujets malades (SM), sept sujets ont eu une surrenalectomie bilatérale et un sujet a eu une surrenalectomie unilatérale.

Parmi les sept sujets ayant eu une surrenalectomie bilatérale, l'examen histologique des pièces opératoires a confirmé le diagnostic de phéochromocytome bilatéral chez six (75%).

Chez un sujet (12,5%) ayant eu une surrenalectomie bilatérale, l'examen histologique a conclu à un phéochromocytome droit et l'absence d'anomalies histologiques au niveau de la glande surrénale gauche.

Chez 1 sujet (12,5%) ayant eu une surrenalectomie unilatérale, l'examen histologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome unilatéral droit.

10. Évolution/Suivi :

Parmi les 11 sujets malades (SM) :

- Deux sujets (18,18 %) refusent de consulter mais dont nous avons régulièrement des informations sur leurs états et nous savons qu'ils se portent bien (III1, II2)
- Un sujet (9,09 %) présente des symptômes à type d'épistaxis, sueurs et céphalées (III2). Un dosage des DMU, une IRM cérébrale et un FO ont été réalisés il y a 3 ans ne montrant aucune anomalie. Actuellement, un dosage des DMU est demandé.
- Un sujet (9,09 %) est décédé (III1)

- Un sujet (9,09 %) a un protocole de surveillance annuel à la recherche d'une atteinte controlatérale (II5). Le protocole de surveillance consiste en un dosage des DMU, IRM cérébrale et médullaire, un audiogramme et un FO.
- Un sujet (9,09 %) est suivi au service de chirurgie « A » et se porte bien (II4).
- Trois sujets (27,27 %) sont suivis aux services d'endocrinologie et de chirurgie « A » et se porte bien (II3, III4, III5)
- Deux sujets (18,18 %) bénéficient d'un protocole de surveillance annuel. Ces sujets sont porteurs de la mutation Val84Leu mais n'ont pas présenté de phéochromocytome jusqu'à présent (III6, III10). Pour le sujet III6, le protocole de surveillance consiste en un examen physique et un dosage des DMU annuels. Pour le sujet III10, le protocole de surveillance consiste en un dosage des DMU, IRM cérébrale et médullaire, un audiogramme et un FO annuels.

II. Recherche bibliographique :

Notre recherche bibliographique a permis d'identifier sept publications (28-34) rapportant des sujets porteurs de la mutation Val84Leu. Cinq de ces publications identifient la mutation Val84Leu comme étant une mutation appartenant au VHL type 2C. Nous avons contacté les auteurs des articles afin d'obtenir des informations concernant la prise en charge, l'évolution et le suivi des sujets rapportés.

Les articles sont classés du plus récent au plus ancien.

Nous citons également un article (**Annexe**) publié par le service de chirurgie « A » de l'hôpital Ibn Sina en 2009 et rapportant les sujets III1 et III2.

A. Publications rapportant des sujets porteurs de la mutation Val84Leu :

a) Publication N° 1 :

Acar S, Tuhan H, Demir K, Aykut A, Durmaz A, Karaarslan ÜU, et al.

Early-Onset Isolated Bilateral Pheochromocytoma As a Major Clinical Manifestation of von-Hippel Lindau Syndrome Type 2C.

The Journal of Pediatric Research, 2018, 5, 48-52.

L'article rapporte un sujet porteur de la mutation Val84Leu qui a présenté à l'âge de 11 ans des céphalées, asthénie, diplopie, sueurs nocturnes, palpitations et rougeur. Il avait comme ATCD une appendicectomie à l'âge de 7 ans. À son admission, il avait une TA à 182/125 mmHg et une FC à 119 battements/min. L'examen ophtalmologique a trouvé un œdème papillaire bilatéral.

L'échographie abdominale a trouvé une masse surrénale droite hypoéchogène de 3x3 cm et une surrénale gauche normale. L'IRM abdominale a révélé une masse surrénale droite de 4 cm et une masse surrénale gauche de 2 cm. Une imagerie tomographie par émission de positrons avec un analogue de la somatostatine marquée au gallium 68 a été réalisée n'objectivant aucune captation en dehors des masses surrénales bilatérales. Un dosage sanguin et urinaire des catécholamines et des dérivés méthoxylés a été réalisé trouvant des taux élevés de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la normétanéphrine dans le sang et un taux élevé de la normétanéphrine dans les urines de 24 heures. L'échographie cardiaque a trouvé une légère hypertrophie du ventricule gauche. L'échographie de la thyroïde, l'échographie doppler des reins, l'IRM cérébrale et l'IRM médullaire étaient normales. Après une préparation médicale aux antihypertenseurs, une surrénalectomie totale bilatérale a été réalisée. L'intervention était sans complications et les suites postopératoires étaient normales. Une étude génétique intéressant le gène RET et VHL a été réalisée. Le résultat était l'identification de la mutation Val84Leu du gène VHL : G>T au niveau du nucléotide 250. Une étude génétique a été réalisée chez la mère, le père et le frère. Ils n'étaient pas porteurs de la mutation Val84Leu. Aucune autre tumeur associée au syndrome VHL n'a été identifiée.

Correspondance avec l'auteur réalisée en novembre 2020 :

Nous avons pu contacter Dr. Acar qui a partagé des informations concernant l'évolution et le suivi du propositus de son article. Le sujet a développé une HTA un an après sa surrénalectomie bilatérale. Le taux sanguin et urinaire des métanéphrines était élevé. L'imagerie a révélé une masse au-dessus du rein droit. Le patient a été opéré une seconde fois. L'examen histologique a confirmé la présence d'un phéochromocytome droit bénin. La

masse a été donc considérée comme étant un résidu chirurgical.

Le protocole de surveillance utilisé chez ce patient consiste en la réalisation d'une imagerie cérébrale, abdominale, thoracique et un examen ophtalmologique annuellement. Actuellement le patient a complété quatre ans du protocole de suivi, il n'a présenté aucune autre tumeur associée au syndrome du VHL.

b) Publication N° 2 :

Clark-Cutaia M, Lioudis M, Townsend R

Clinical Behavior of a V84L mutation Pheochromocytoma.

Journal of Clinical Case Reports, 2016, 6, 765.

L'article rapporte un sujet porteur de la mutation Val84Leu âgé de 38 ans au moment de la publication de l'article (2016). Il a été diagnostiqué pour phéochromocytome droit à l'âge de 12 ans suite à la présentation de diarrhée et HTA. Une surrénalectomie totale droite a été réalisée. L'évolution était marquée par la disparition de sa diarrhée et de son HTA. A l'âge de 38 ans, le propositus a été adressé pour exploration par son médecin généraliste devant la présentation d'anxiété, céphalées et diarrhée. L'interrogatoire a révélé des troubles de sommeil et la présence de selles molles. L'examen clinique a trouvé une TA > 140/90 mmhg à plusieurs reprises et un bruit de galop. La TDM abdominale a révélé une masse surrénale gauche. Le dosage des DMU a montré une élévation du taux de la normétanéphrine à 2 286 µg/24 heures (VN < 500 µg/24 heures) et du taux de métanéphrine à 296 µg/24 heures (VN < 96 µg/24 heures). Après une préparation médicale par des antihypertenseurs, une surrénalectomie totale

gauche par voie cœlioscopique a été réalisée. Une étude génétique a été réalisée révélant la mutation Val84Leu du gène VHL : G>T au niveau du nucléotide 463. Le propositus a consulté 4 ans après devant la récurrence de la diarrhée. Un dosage des DMU a été réalisé trouvant un taux élevé de la normétanéphrine > 1500 µg/24 heures. Le taux de métanéphrine était normal. L'imagerie a révélé une tumeur urétérale gauche. Après une préparation médicale par des antihypertenseurs, le patient a subi sa 3ème chirurgie. L'étude histologique de la pièce opératoire a révélé la présence de cortex surrénalien au bord de la tumeur, confirmant ainsi le diagnostic de phéochromocytome. Cette découverte a permis de considérer la mutation Val84Leu comme étant un VHL type 2 C puisque le phéochromocytome était limité à la glande surrénale.

Correspondance avec l'auteur réalisée en novembre 2020 :

Nous avons pu contacter Dr. Townsend qui a partagé avec nous des informations concernant l'évolution et le suivi du propositus et son fils.

Le propositus n'a présenté aucune autre tumeur associée au syndrome du VHL. Le fils a présenté un phéochromocytome bilatéral pour lequel il a bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale partielle, lui épargnant une supplémentation par corticoïdes à vie.

Le protocole de surveillance pour cette famille consiste en un dosage sanguin annuel des métanéphrines à vie.

Dr. Townsend nous a expliqué que la tumeur urétérale gauche retrouvée chez le propositus était constituée sur le plan histologique d'une médullaire et une corticale surrénalienne et qu'il s'agissait d'un tissu surrénalien normal de localisation ectopique dû à une anomalie au cours de l'embryogenèse.

c) Publication N° 3 :

Benachour L, Haddam A.-E.-M, Meskine D

Un cas de phéochromocytome bilatéral avec maladie de VHL.

Annales d'Endocrinologie, 2016, 77, 413-414.

Il s'agit d'un abstract de conférence rapportant un sujet porteur de la mutation Val84Leu.

Le propositus a présenté à l'âge de 16 ans une HTA associée à la triade de Ménard. Il avait comme ATCD une appendicectomie à l'âge de 10 ans et notion de pics hypertensifs chez la grand-mère paternelle. Le dosage des DMU réalisé était à 32 fois la normale. L'IRM abdominale a objectivé deux masses surrénaliennes mesurant plus de 8 cm à droite et 7 cm à gauche. Une surrénalectomie total bilatérale a été réalisée après une préparation médicale par des antihypertenseurs. Les suites postopératoires étaient simples. L'examen histologique a confirmé le diagnostic de phéochromocytome bilatéral. L'étude génétique a identifié la mutation Val84Leu du gène VHL : G>C au niveau du nucléotide 250.

Correspondance avec l'auteur réalisée en juin 2020 :

Nous avons pu contacter Dr. Benachour qui a partagé avec nous des informations concernant le suivi du propositus. Ce dernier suivait un protocole de surveillance fait d'une IRM surrénalienne et un dosage des dérivés méthoxylés urinaires bisannuels, avant d'être perdu de vue en 2018. Le malade n'a pas présenté d'autres tumeurs associées au syndrome VHL. Tous les membres de sa famille ont refusé l'étude génétique.

d) Publication N° 4 :

Mori L, Tacchetti M, Panarotto A, Tosini R, Tonegatti L, Pirola I, et al.

Asymptomatic bilateral pheochromocytoma in VHL mutation (Val84Leu) carrier identified by family genetic screening.

Journal of Hypertension, 2010, 28, 346-347.

Il s'agit d'un abstract de conférence rapportant une étude réalisée sur une période de 10 ans. Cette étude a consisté en la réalisation d'un test génétique intéressant les gènes les plus fréquemment associés au phéochromocytome chez 97 patients ayant présenté un phéochromocytome d'apparence sporadique et non syndromique. Le résultat était la découverte d'une mutation génétique chez 17 patients. Six de ses patients étaient porteurs d'une mutation du gène VHL. L'une des mutations était la mutation Val84Leu. Cette dernière a été identifiée chez une fille âgée de 7 ans au moment du diagnostic du phéochromocytome suite à la présentation de sueurs profuses pendant 3 ans. Un phéochromocytome gauche a été diagnostiqué après la réalisation d'un dosage des catécholamines urinaires, d'une TDM abdominale et d'une scintigraphie au MIBG. Après l'identification de la mutation, les tests biologiques et radiologiques n'ont montré aucune autre tumeur associée au syndrome VHL. Un diagnostic génétique pré-symptomatique chez le père a montré qu'il était porteur de la mutation Val84Leu. Il était alors âgé de 55 ans. Les tests biologiques et radiologiques réalisés ont objectivé un phéochromocytome bilatéral chez le père.

e) Publication N° 5 :

Abbott MA, Nathanson KL, Nightingale S, Maher ER, Greenstein RM.

The von Hippel–Lindau (VHL) germline mutation V84L manifests as early-onset bilateral pheochromocytoma.

American Journal of Medical Genetics Part A, 2006, 140, 685-690.

Cet article rapporte 4 familles ayant la mutation Val84Leu du gène VHL.

Famille A :

Le propositus était âgé de 14 ans au moment de la publication de l'article (2006). Il a été diagnostiqué d'un phéochromocytome droit à l'âge de 4 ans suite à la présentation de sueurs, céphalées, HTA et un amaigrissement. Il a bénéficié d'une surrénalectomie totale droite. Le propositus a présenté le même tableau clinique à l'âge de 6 ans. Un phéochromocytome gauche a été découvert et une surrénalectomie totale gauche a été réalisée. Le père et la sœur du propositus avaient présenté un phéochromocytome bilatéral à l'âge de 7 ans et 9 ans respectivement. L'étude génétique a identifié une mutation faux-sens du gène VHL chez le propositus : G>T au niveau du nucléotide 463 (Val84Leu). La descendance de la sœur a été génétiquement testée et n'est pas porteuse de la mutation. Un protocole de surveillance a été recommandé pour tous les porteurs de la mutation Val84Leu. Le propositus a eu une échographie abdominale qui était sans particularités et a refusé toute autre exploration. Le père et la sœur ont accepté d'être vu régulièrement en consultation.

Famille B :

Le propositus était âgé de 41 ans au moment de la publication de l'article (2006). Il était âgé de 11 ans quand il a été diagnostiqué de son premier phéochromocytome suite à la présentation d'anxiété, malaise et HTA. Il a eu une surrenalectomie totale droite pour son phéochromocytome droit. Il a été diagnostiqué pour un phéochromocytome gauche à l'âge de 37 ans suite à la présentation du même tableau clinique. Le propositus a eu une surrenalectomie totale gauche. À l'âge de 41 ans, il est venu consulter pour anxiété, diarrhée, rougeur et céphalées. Un dosage des DMU a trouvé un taux de normétanéphrine à 1 767 mcg/24 (VN < 540) et un taux de métanéphrine à 220 mcg/24h (VN < 110). Un paragangliome rétropéritonéal gauche a été diagnostiqué puis réséqué. Une étude génétique a été réalisée identifiant la mutation G>T au niveau du nucléotide 463 (Val84Leu). Les parents et la descendance du propositus ont eu une étude génétique. Les parents n'étaient pas porteurs de la mutation Val84Leu. Le fils du propositus a été diagnostiqué porteur de la mutation à l'âge de 12 ans. Il était asymptomatique au moment de la découverte. Il a eu un dosage plasmatique de la normétanéphrine montrant un taux à 5,33 nmol/l (VN < 0,9). Une IRM abdominale a révélé une tumeur surrénale gauche de 3 cm, pour laquelle le sujet a eu une surrenalectomie partielle gauche. Le propositus et son fils ont eu des examens ophtalmologiques, une TDM rénale, IRM cérébrale et une IRM médullaire qui étaient sans particularités.

Famille C :

Le propositus a eu une surrenalectomie bilatérale pour un phéochromocytome bilatéral à l'âge de 23 ans. Un hémangioblastome médullaire a été suspecté chez le propositus à l'âge de 54 ans après la réalisation d'une IRM de contrôle. L'échographie abdominale a trouvé un kyste rénal gauche de 2,8 cm. Le propositus a présenté une faiblesse au niveau de la jambe droite un an après. L'IRM médullaire réalisée a objectivé une tumeur d'apparence similaire à celle diagnostiquée un an auparavant. La patiente a été gérée de manière conservatrice. L'étude génétique a identifié la mutation Val84Leu : G>C au niveau du nucléotide 463. Le propositus n'avait aucun ATCD familial de VHL ou de phéochromocytome familial. Ses parents étaient asymptomatiques à l'âge de 85 ans et 79 ans et n'ont pas eu de test génétique. L'étude génétique a été réalisée chez son demi-frère maternel. Il n'était pas porteur de la mutation Val84Leu.

Famille D : Cette famille a été décrite en 1955 par Crossey et al. [34].

Deux frères ont présenté un phéochromocytome bilatéral à l'âge de 11 ans et 17 ans. Un parent porteur de la mutation Val84Leu et n'ayant pas présenté de phéochromocytome a été retrouvé. Un bilan radiologique et ophtalmologique à la recherche d'autres tumeurs associées au syndrome VHL a été réalisé chez les trois sujets. Le bilan était sans particularités. Après 7 ans de suivi, les sujets n'ont pas présenté d'autres tumeurs.

Correspondance avec l'auteur réalisée en Janvier 2020 :

Nous avons pu contacter Pr. Nathanson qui a partagé de nouvelles informations concernant la famille A. Le propositus n'a pas présenté d'autres lésions. Le père a présenté un hémangioblastome qui n'a pas nécessité d'intervention chirurgicale et une tumeur neuroendocrine du pancréas qui a été reséqué.

Le protocole de surveillance chez cette famille consiste en la réalisation d'imagerie du SNC et des examens d'audiologie tous les 3 ans, une imagerie abdominale tous les 18 mois et un dépistage biologique annuel.

f) Publication N° 6 :

Julien JS, Ball D, Schulick R.

Robot-assisted cortical-sparing adrenalectomy in a patient with Von Hippel-Lindau disease and bilateral pheochromocytomas separated by 9 years.

Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 2006, 16, 473-477.

L'article rapporte un sujet porteur de la mutation Val84Leu.

Le propositus avait des taches café-au-lait depuis sa naissance. Il a présenté à l'âge de 9 ans des céphalées, des épisodes de fièvre, des sueurs nocturnes et une asthénie. À son admission, il était hypertendu et tachycarde. Le dosage des DMU a trouvé un taux élevé de la normétanéphrine à 1 235 µg (VN : 11-86 µg/24 heures). L'IRM abdominale a révélé une masse surrénale gauche. La scintigraphie au MIBG a confirmé que l'activité était limitée à la surrénale gauche.

Après une préparation médicale, le patient a eu une surrenalectomie totale par laparotomie. Les suites postopératoires étaient simples. Le suivi était sans particularités jusqu'à ce que le patient présente des céphalées, une asthénie et des épisodes de fièvre à l'âge de 18 ans. Le dosage des catécholamines urinaires a montré un taux d'adrénaline à 9 µg, un taux de noradrénaline à 57 µg et un taux total de métanéphrine à 0,4 mg (VN < 1,2 mg/24 heures). Une IRM abdominale a été réalisée un mois après, n'objectivant aucune tumeur surrénale ou paragangliome. La scintigraphie au MIBG était normale. Les symptômes du patient se sont aggravés un an plus tard. Il ne présentait pas d'HTA. Une IRM abdominale et un Octreoscan ont été réalisés ne montrant aucune anomalie. Le patient n'avait aucune anomalie sous cutanée pouvant évoquer une neurofibromatose. L'examen ophtalmologique n'a pas trouvé de nodules de Lisch, ni d'angiome rétinien. L'étude génétique a montré la présence de la mutation Val84Leu du gène VHL. Les parents ont été testés, ils n'étaient pas porteurs de la mutation. Le patient a été mis sous des antihypertenseurs avec amélioration de ses symptômes. Plusieurs IRM abdominales ont été réalisées ne montrant aucune tumeur surrénale ou paragangliome. Après 4 ans, une IRM abdominale de routine a révélé une tumeur surrénale droite de 1,7 x 1,6 x 2 cm. Le dosage urinaire des catécholamines a montré un taux élevé de noradrénaline à 160 µg et un taux de normétanéphrine à 679 µg (VN : 44-540 µg/24 heures). Le patient était symptomatique et ne prenait pas d'antihypertenseurs. La scintigraphie au MIBG a confirmé que la lésion était limitée à la surrénale droite. La décision était de réaliser une surrenalectomie droite partielle.

g) Publication N° 7 :

Crossey PA, Eng C, Ginalska-Malinowska M, Lennard T, Wheeler DC, Ponder B, et al.

Molecular genetic diagnosis of von Hippel-Lindau disease in familial pheochromocytoma.

Journal of medical genetics. 1995;32(11):885-6.

(Voir la famille D de la publication N°5)

B. Annexe :

El Malki H.O, BenKabbou A, Lahmidani S, Mohsine R, Ifrine L, Belkouchi A.

La prise en charge chirurgicale du phéochromocytome bilatéral.

Tunisie Medicale, 2009, 87, 17–21

L'article rapporte l'expérience du service de chirurgie « A » de l'hôpital Ibn Sina dans la prise en charge des phéochromocytomes bilatéraux. L'étude rétrospective des dossiers de 10 malades opérés pour un phéochromocytome bilatéral confirmé par une étude histologique a été réalisée. L'article rapporte deux malades âgés de 13 et 17 ans issus de la même fratrie. Ces malades correspondent aux sujets III1 et III2 de l'arbre généalogique rapporté par notre travail.



Discussion

La famille rapportée dans ce travail est à notre connaissance la plus large famille porteuse de la mutation Val84Leu du gène VHL jamais décrite dans la littérature. La famille a été identifiée suite à la découverte de la mutation Val84Leu lors du diagnostic génétique du propositus III1 en 2003. L'étude génétique a été motivée par la découverte d'un phéochromocytome bilatéral chez deux frères III1 et III2 âgés respectivement de 17 ans et 13 ans. La survenue d'un phéochromocytome bilatéral chez plusieurs membres de la famille à un jeune âge a évoqué l'association du phéochromocytome à un syndrome familial [16; 27].

Depuis 2002 et suite aux progrès dans le domaine de la génétique, les recommandations pour l'étude génétique chez les sujets atteints d'un phéochromocytome ont été discutées et révisées par plusieurs auteurs [35]. Gimenez-Roqueplo et al. [36] suggèrent la réalisation d'un test de prédisposition génétique au phéochromocytome familial si la tumeur est découverte avant 20 ans ou si le phéochromocytome est bilatéral, ou en cas de phéochromocytome ectopique synthétisant des catécholamines. Certains auteurs [19] recommandent la réalisation d'une étude génétique devant la présence de signes cliniques et/ou paracliniques orientant vers une affection particulière (Voir : **Tableau XII**), chez tout patient présentant un phéochromocytome bilatéral ou ectopique et chez tout patient jeune (considérant 40 ans comme limite raisonnable). Tandis que d'autres auteurs [1; 36] recommandent de réaliser une étude génétique chez tout patient présentant un phéochromocytome. Tous s'accordent sur l'importance d'un bilan exhaustif à la fois médical (examen cutané, dosage de la calcitonine, examen rétinien, TDM abdominale et IRM de la tête et du cou) et génétique (rechercher les antécédents médicaux familiaux, dresser l'arbre généalogique de la famille et proposer des tests génétiques) pour pouvoir cibler les gènes à rechercher [1; 37; 38] (**Figure 10**).

Tableau XII: Bilan à réaliser chez un patient porteur d'un phéochromocytome [19].

Examens	Résultats recherchés
Établir l'arbre généalogique	ATCD familiaux évocateurs de NEM 2, VHL, NF1, PGL
Examen clinique (dermato ++)	Taches café au lait, masse cervicale, etc
Examen ophtalmologique	Hémangiomes rétiniens (FO), nodules de Lisch (lampe à fente)
CT basal ± Pg, Ca, Ph, PTH	CMT, HPT I (NEM 2)
TDM abdominal	Kystes/carcinomes rénaux et pancréatiques (VHL)
Scintigraphie à la MIBG	Phéochromocytomes ectopiques ou bilatéraux
IRM fosse postérieure	Hémangioblastome cérébelleux (VHL)

PGL : paragangliome ; FO : fond d'œil ; HPT I : hyperparathyroïdie primaire ; CT : calcitonine ; PG : test à la pentagastrine.

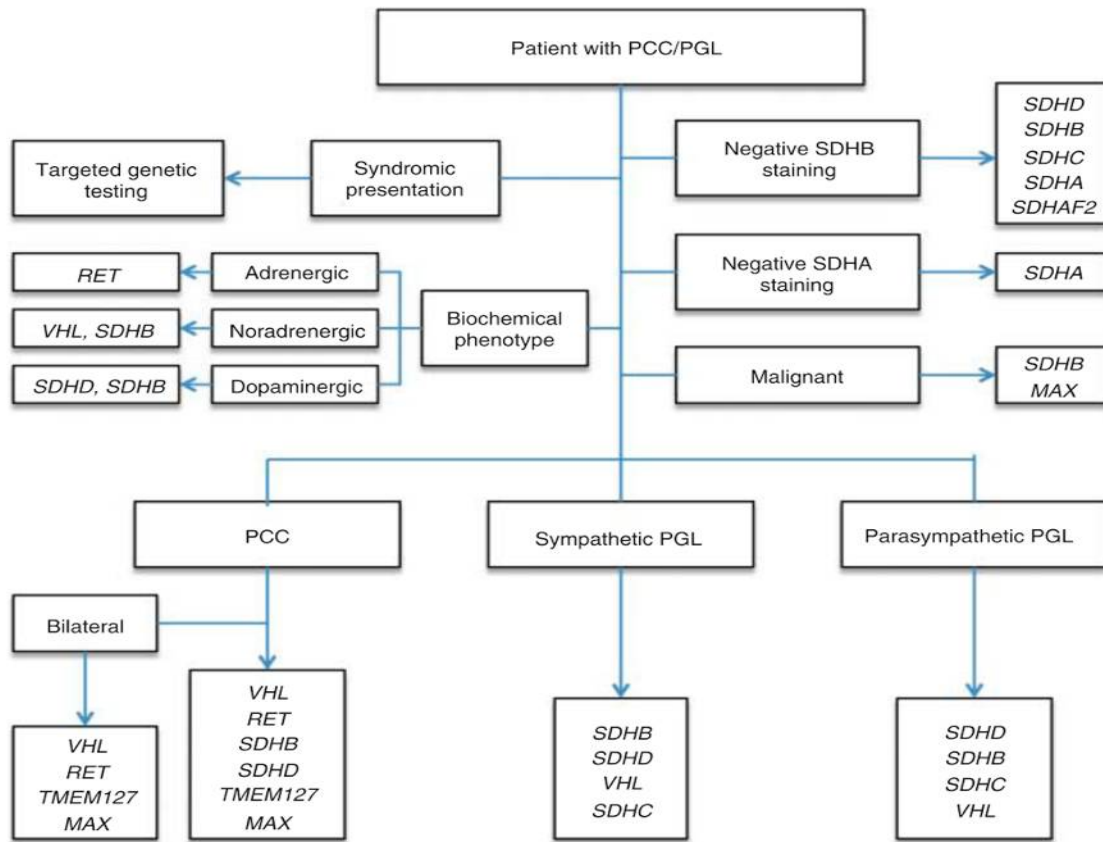


Figure 10: Algorithme de l'étude génétique proposé pour les patients atteints de phéochromocytome ou de paragangliome en fonction des caractéristiques cliniques des tumeurs [22; 23].

Les gènes sont répertoriés par ordre décroissant de priorité de haut en bas / de gauche à droite. Le phénotype biochimique et la coloration immunohistochimique pour la SDHB (peut-être en combinaison avec la SDHA) peuvent, lorsqu'elles sont disponibles, être utilisées comme un guide complémentaire des gènes à privilégier. Les mutations NF1 sont normalement déduites sur la base du phénotype en raison de la grande taille du gène NF1 et des lésions cutanées habituellement très typiques. L'algorithme peut être utilisé comme guide pour un dépistage génétique efficace. Cependant, dans les cas individuels aucun gène ne peut être exclu avant d'être testé [22; 23].

L'étude génétique réalisée chez le propositus a visé les gènes RET et VHL. L'étude du gène VHL a été suggérée par la professeur Roqueplo devant l'histoire familiale. En effet, la mutation faux-sens Val84Leu survenant au niveau de l'exon 1 du gène VHL a été retrouvée. La mutation correspond à la substitution de la guanine par la cytosine « G>C » ou par la thymine « G>T » au niveau du nucléotide 250. Cette substitution aboutit au changement de l'acide aminé valine en leucine sur le site 84 [28-31] (*La position de l'acide aminé peut être déterminée en divisant la position du nucléotide par trois, puisque trois nucléotides sont nécessaire pour coder un seul acide aminé : $250/3 \approx 84$ [39]*). La mutation Val84Leu a été rapportée pour la première fois en 1995 sous l'appellation Val155Leu [29; 34]. Depuis, la mutation Val84Leu a été identifiée chez huit sujets (**Tableau XIII**) [28-33]. Chez quatre sujets, la mutation Val84Leu était au niveau du nucléotide 463 [29; 31].

Les différentes appellations de la mutation Val84Leu sont dues au changement du système de numérotation déterminant la position du nucléotide siège de la mutation. Il s'agit actuellement du système HGVS (Human Genome Variation Society), utilisé depuis 2000 [40]. Ce système de numérotation est basé sur l'étude de la protéine, contrairement à l'ancien système de numérotation qui était basé sur l'étude du gène. La différence entre ces deux systèmes de numérotation est de 213 nucléotides [39] ($463-213= 250$ et $463/3 \approx 155$) (**Figure 11**). La mutation Val155Leu au niveau du nucléotide 463 et la mutation Val84Leu au niveau du nucléotide 250 représentent donc la même mutation.

Tableau XIII: Données cliniques des sujets porteurs de la mutation Val84Leu du gène VHL rapportés auparavant dans la littérature.

	Acar et al. 2018 [28]	Clark-Cutaia et al. 2016 [31]	Benachour et al. 2016 [30]	Mori et al. 2010 [32]	Julien et al. 2006 [33]	Abbott et al. 2006 [29]			
						Famille A	Famille B	Famille C	Famille D [34]
Mode de découverte	Symptômes	Symptômes	Symptômes	Symptômes	Symptômes	Symptômes	Symptômes		
Age au moment du diagnostic	11 ans	12 ans	16 ans	7 ans	9 ans	4 ans	11 ans	23 ans	11 ans et 17 ans
Symptômes	Céphalées Palpitations Sueurs nocturnes Asthénie Diplopie Rougeur	Céphalées Diarrhée Anxiété	Triade de Ménard	Sueurs profuses	Taches café-au-lait Céphalées Sueurs nocturnes Asthénie Fièvre	Sueurs Céphalées	Anxiété Malaise		
Signes cliniques	HTA Tachycardie	HTA Troubles de sommeil Selles molles Bruit de galop	HTA		HTA Tachycardie	HTA Amaigrissement	HTA		
Étude génétique	c.250G>T (p.Val84Leu)	c.463G>T (p.Val84Leu)	c.250G>C (p.Val84Leu)	Val84Leu	Val84Leu	c.463G>T (p.Val84Leu)	c.463G>T (p.Val84Leu)	c.463G>C (p.Val84Leu)	Val155Leu
Phéochromocytome	Bilatéral synchrones	Bilatéral métachrone Intervalle entre les deux tumeurs : 26 ans	Bilatéral synchrones	Phéochromocytome gauche	Bilatéral métachrone Intervalle entre les deux tumeurs : 9 ans	Bilatéral métachrone Intervalle entre les deux tumeurs : 2 ans	Bilatéral métachrone Intervalle entre les deux tumeurs : 26 ans	Bilatéral synchrones	
Traitement chirurgical	Surrénalectomie totale bilatérale	- Surrénalectomie totale droite - Surrénalectomie totale gauche Intervalle : 26 ans	Surrénalectomie totale bilatérale	Surrénalectomie totale gauche	- Surrénalectomie totale gauche - Surrénalectomie partielle droite Intervalle : 9 ans	- Surrénalectomie totale droite - Surrénalectomie totale gauche	- Surrénalectomie totale droite - Surrénalectomie totale gauche		
Suivi	Récidive : résidu chirurgical	Récidive : surrenale ectopique				- Hémangioblastome - Tumeur neuroendocrine du pancréas	- Paragangliome rétropéritonéal gauche	- Hémangioblastome	
Famille	Parents et frère non porteurs	Fils porteur traité par surrénalectomie partielle bilatérale		Père asymptomatique porteur + phéochromocytome bilatéral	Parents non porteur	- Père et sœur : PB à l'âge de 7 ans et 9 ans.	Parents non porteurs Fils porteur traité par surrénalectomie partielle gauche	Parents non testés, asymptomatiques à l'âge de 85 ans et 79 ans	Parent porteur sans manifestation de la maladie

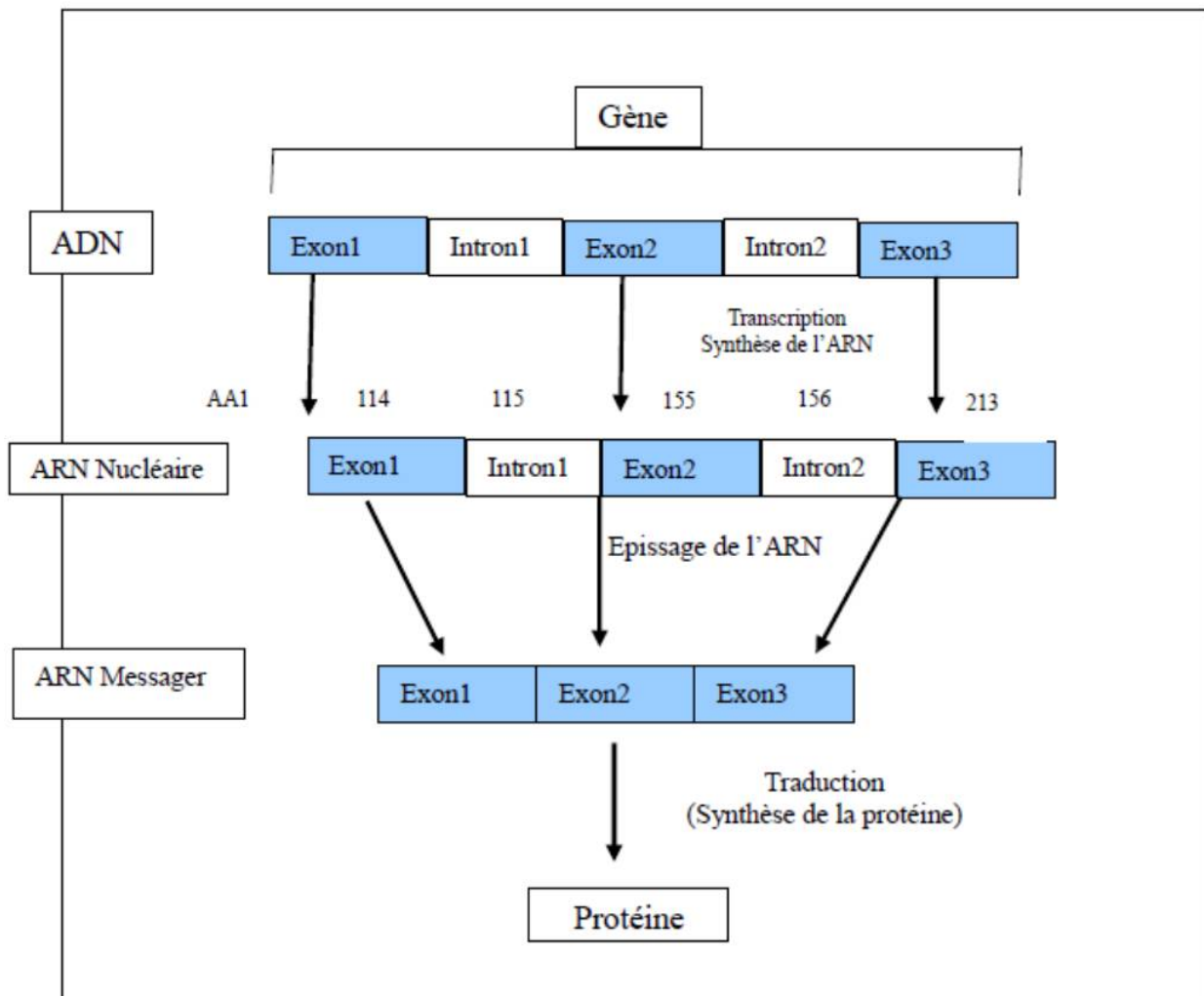


Figure 11: Diagramme du gène VHL avec trois exons et deux introns, suppression des introns et épissage des exons pour créer l'ARN messager puis la synthèse de la protéine VHL. Le gène VHL a environ 20000 nucléotides et l'ARN messager en a environ 5000 après l'épissage. Sur ces 5000 nucléotides, seuls 639 contiennent les informations pour déchiffrer la séquence de la protéine VHL [39].

Ce travail rapporte le cas d'une famille marocaine porteuse de la mutation Val84Leu dans laquelle onze sujets malades ont été identifiés jusqu'à présent. Ces sujets sont répartis sur deux générations (Voir : **Figure 7**). Six sujets malades sont de la III^{ème} génération, représentant ainsi 60 % de cette génération. Cinq sujets malades sont de la II^{ème} génération, représentant ainsi la totalité des membres de la II^{ème} génération. Ceci sous-entend que la transmission de la mutation Val84Leu du gène VHL s'est faite par au moins un des sujets de la I^{ère} génération. Les sujets I1 et I2 étaient asymptomatiques à l'âge de 82 ans et 74 ans respectivement, suggérant qu'au moins l'un des sujets était porteur de la mutation Val84Leu sans l'avoir exprimé. Il s'agit probablement d'un cas de pénétrance incomplète. Cette situation a été rapporté dans la littérature [29; 34]. Il s'agit d'un sujet sain porteur de la mutation Val84Leu du gène VHL découvert au cours de la prise en charge de sa descendance. Ses deux fils ont présenté un phéochromocytome bilatéral à l'âge de 11 ans et 13 ans [29; 34].

Les sujets I1 et I2 ont refusé l'étude génétique. Ce refus était dû au coût élevé de cette dernière. Mis à part les difficultés financières, les sujets manquent de littératie en santé. Généralement, les patients manquent les compétences nécessaires pour comprendre, évaluer et utiliser l'information délivré par le conseil génétique en vue de prendre des décisions concernant leur santé [41].

Les circonstances de découverte de la maladie chez la famille rapportée étaient : (1) la présence de symptômes évocateurs du phéochromocytome dans 63,64% des cas ; (2) un dépistage clinique dans 9,09% des cas ; et (3) un diagnostic génétique pré-symptomatique dans 27,27% des cas. L'âge médian au moment du diagnostic était de 19 ans. Seul le sujet II5 était âgé de plus de 26 ans. L'âge au moment du diagnostic chez la famille rapportée concorde avec ce qui a été précédemment décrit dans la littérature (**Tableau XIII**). L'âge au moment du diagnostic des sujets rapportés était entre 4 ans à 23 ans.

Les sujets malades de la III^{ème} génération étaient plus jeunes que les sujets malades de la II^{ème} génération au moment du diagnostic. Chez 50 % des sujets malades de la III^{ème} génération, la découverte s'est faite suite à un diagnostic génétique pré-symptomatique. Leurs âges au moment du diagnostic étaient de 5 ans, 8 ans et 9 ans. Il s'agit respectivement des sujets III10, III5 et III6. Ces sujets représentent les plus jeunes membres de la famille à avoir été diagnostiqués. Les sujets III6 et III10 n'ont toujours pas manifesté de phéochromocytome et suivent un protocole de surveillance annuelle. Ceci souligne le rôle majeur de l'étude génétique dans le dépistage des sujets porteurs de la mutation et leurs prises en charge précoce grâce à une surveillance régulière [22]. En effet, l'étude génétique réalisée chez le propositus et la découverte de la mutation Val84Leu chez celui-ci ont changé la prise en charge de la famille. Cette dernière a connu deux phases majeures. Une phase avant l'identification de la mutation Val84Leu où la prise en charge se faisait après la manifestation des symptômes. Et une phase après l'identification de la mutation où la prise en charge était centrée sur la sensibilisation des membres de la famille vis-à-vis des symptômes liés au phéochromocytome et la réalisation d'un diagnostic génétique pré-symptomatique. Ce dernier a été réalisé chez sept sujets et à confirmer la présence de la mutation chez trois.

La découverte de la maladie chez les sujets III4, III2 et III1 de la III^{ème} génération s'est faite suite à la présence de symptômes. Leurs âges au moment du diagnostic étaient de 10 ans, 13 ans et 17 ans. Ces sujets étaient plus jeunes que les sujets malades de la II^{ème} génération au moment du diagnostic, suggérant que la mutation Val84Leu du gène VHL a un caractère **d'anticipation génétique**. Plusieurs études ont démontré que le syndrome VHL a tendance à

s'exprimer à un âge précoce au fur et à mesure de sa transmission au cours des générations, manifestant ainsi le caractère d'anticipation génétique [42-44]. Ce caractère pourrait expliquer l'absence de symptômes chez le sujet II5 au moment du dépistage clinique à l'âge de 35 ans. Chez la descendance de ce sujet, la mutation Val84L a été identifiée à l'âge de 5 ans grâce à un diagnostic génétique pré-symptomatique. Le cas d'un sujet porteur de la mutation Val84Leu asymptomatique à un âge avancé a été également rapporté dans la littérature [32]. Il s'agit d'un sujet asymptomatique à l'âge de 55 ans chez qui la mutation Val84Leu du gène VHL a été identifiée par un diagnostic génétique pré-symptomatique. Un phéochromocytome bilatéral a été découvert au cours du dépistage clinique. Chez sa descendance, la maladie a été diagnostiquée à l'âge de 7 ans suite à la présentation de sueurs profuses pendant trois ans. Le dosage des catécholamines urinaires couplé à une TDM abdominale et une scintigraphie au MIBG ont révélé un phéochromocytome gauche. L'étude génétique a identifié la mutation Val84Leu du gène VHL [32].

Le plus jeune sujet porteur de la mutation Val84Leu du gène VHL ayant présenté des symptômes liés au phéochromocytome rapporté par ce travail était âgé de 10 ans. Il s'agit du sujet III4. Un sujet plus jeune a été rapporté dans la littérature [29]. Il s'agit d'un enfant âgé de 4 ans au moment du diagnostic. Un phéochromocytome droit a été découvert suite à la présentation de céphalées, sueurs, HTA et amaigrissement [29]. Le sujet avait des ATCD familiaux de phéochromocytome bilatéral. Son père et sa sœur ont présenté un phéochromocytome bilatéral à l'âge de 7 ans et 9 ans respectivement.

Le phéochromocytome associé au syndrome VHL peut se manifester à un âge précoce. Afin d'assurer le dépistage tôt des porteurs de la mutation, un diagnostic génétique pré-symptomatique devrait être proposé à la naissance [45; 46] ou à défaut un dosage des catécholamines et de leurs dérivés méthoxylés à l'âge de 2 ans [47]. Le dépistage précoce des sujets porteurs de la mutation Val84Leu du gène VHL permet de leur proposer une prise en charge précoce, améliorant ainsi le pronostic de la maladie [22]. Le dépistage précoce de la maladie a permis d'éviter la survenue de complications chez les sujets malades de la III^{ème} génération. Seul le propositus a présenté un décollement de la rétine. 60% des sujets malades de la II^{ème} génération ont développé des complications liées au phéochromocytome. Le sujet III1 est décédé suite à un avortement. Ce dernier est survenu au cours du 3^{ème} trimestre de sa 4^{ème} grossesse. Elle était hospitalisée pour prééclampsie au moment de la suspicion de la présence d'un phéochromocytome. Le décès du sujet III1 est probablement dû au retard du diagnostic et de la prise en charge du phéochromocytome. Les symptômes du phéochromocytome miment ceux de la prééclampsie, rendant le diagnostic difficile [48]. La mortalité maternelle chez les patients atteints d'un phéochromocytome non diagnostiqué est nettement plus élevée que chez les patients diagnostiqués en période prénatale (14 à 25% contre 2 à 4%) [48]. Quant au sujet II5, un phéochromocytome droit a été suspecté au cours du 1^{er} trimestre de grossesse lors du dépistage clinique. Elle a bénéficié d'une surrénalectomie totale droite au cours du 2^{ème} trimestre. Le dépistage et la prise en charge précoce du phéochromocytome au cours de la grossesse ont permis le bon déroulement de celle-ci. La décision de réaliser une surrénalectomie totale chez une patiente enceinte tient compte de l'âge gestationnel et du risque maternel [48].

Le sujet II2 a présenté une artériopathie oblitérante du membre inférieur. Cette dernière a résulté en l'amputation du MI droit. Ces complications sont dû à un retard de la prise en charge [49].

Le sujet II4 n'a pas présenté de complication. Il a été adressé par le médecin de famille, permettant ainsi une prise en charge précoce. Ceci souligne le rôle majeur du médecin de famille dans le dépistage des maladies rares à caractère familial [50].

Le maître symptôme retrouvé chez six des onze sujets malades est la présence de céphalées. Ce symptôme est suivi de l'HTA et des sueurs qui ont été respectivement retrouvés chez cinq et trois des onze sujets malades. La triade de Ménard et les palpitations ont été retrouvées chez deux des 11 sujets malades. Tous ces symptômes reflètent la sécrétion exclusive de la normétanéphrine par le phéochromocytome.

En effet, il existe une corrélation étroite entre le génotype et le phénotype biochimique du phéochromocytome familial [8; 12]. Les phéochromocytomes associés au syndrome VHL sont caractérisés par une sécrétion faite principalement de la noradrénaline et de la normétanéphrine. Cette sécrétion est dû à l'expression faible de la phényléthanolamine-N-méthyltransférase par le phéochromocytome [22]. Cependant, une élévation du taux de l'adrénaline et de la noradrénaline peut être retrouvée dans 3 % des cas de phéochromocytomes associés au syndrome VHL [12]. On parle alors de sécrétion mixte. Deux cas de sécrétion mixte chez des sujets porteurs de la mutation Val84Leu du gène VHL ont été décrit dans la littérature [28; 31]. Le premier cas est un sujet de 11 ans chez qui le dosage plasmatique des catécholamines et de leurs dérivés méthoxylés ont révélé une élévation du taux de la normétanéphrine associée à

une élévation du taux de l'adrénaline et de la noradrénaline [28]. Le deuxième cas est un sujet de 12 ans chez qui le dosage des métanéphrines a révélé une élévation du taux de la normétanéphrine et de la métanéphrine [31]. Cette sécrétion mixte pourrait expliquer la présence de diarrhée et des troubles de sommeil chez ce patient au moment du diagnostic. Ces signes cliniques n'ont été retrouvés que chez ce sujet (**Tableau XIII**).

Seul le taux de normétanéphrine était élevé chez les sujets malades. Le taux médian était de 6,84 fois la normale. Seul le sujet III2 a présenté un taux de normétanéphrine inférieur à 4 fois la normale. La TDM abdominale a révélé un phéochromocytome gauche associé à un taux de normétanéphrine de 1,376 fois la normale. Ce cas suggère que dans le cadre du phéochromocytome familial, la moindre élévation (même minime) du taux de la normétanéphrine devrait faire rechercher la présence d'un phéochromocytome par l'imagerie.

Seule la TDM abdominale a été utilisée pour le diagnostic topographique du phéochromocytome chez la famille rapportée. La TDM abdominale a permis de localiser la tumeur surrénalienne chez tous les sujets atteints de phéochromocytome, confirmant ainsi la haute sensibilité et spécificité de la TDM abdominale dans la détection des phéochromocytomes [1; 5; 9].

Chez six sujets malades, la TDM abdominale a permis de diagnostiquer un phéochromocytome bilatéral. Ce dernier était métachrone chez trois sujets, notamment chez les sujets III1, III2 et II2. Les intervalles entre la découverte des deux tumeurs étaient de 30 mois, 11 mois et 36 mois respectivement. Des intervalles plus longs allant à 26 ans ont été rapportés dans la littérature [29; 31] (**Tableau XIII**). Cette donnée suggère que la surveillance pour le sujet II5 à la recherche d'un phéochromocytome controlatéral doit être maintenue. Le sujet

II5 n'a toujours pas présenté de phéochromocytome du côté controlatéral après un suivi de 17 ans. Les sujets II5 et II4 étaient les seuls membres de la famille chez qui la TDM abdominale a révélé une tumeur surrénalienne unilatérale droite. Le sujet II4 a eu une surrénalectomie totale bilatérale. L'examen anatomopathologique a confirmé la présence du phéochromocytome droit et l'absence d'anomalies histologiques au niveau de la glande surrénale gauche. La surrénalectomie totale bilatérale chez le sujet II4 a permis de l'épargner de la surveillance à la recherche d'un phéochromocytome controlatéral, suggérant ainsi la possibilité de réaliser une surrénalectomie totale bilatérale prophylactique chez les sujets porteurs de la mutation Val84Leu du gène VHL. Cette décision a été prise suite aux difficultés rencontrées dans la mise en place d'un protocole de surveillance pour la majorité des sujets malades de la famille rapportée. Les difficultés rencontrées étaient principalement dues au niveau socio-économique bas de la famille.

Le risque majeur après une surrénalectomie totale est la survenue d'une crise addisonienne causée par une production insuffisante ou absente de cortisol, d'autant plus si la surrénalectomie totale est bilatérale. Des décès dus à la survenue de cette crise ont été rapportés [51; 52]. L'insuffisance surrénalienne a pu être évitée chez la famille rapportée. Tous les sujets malades ayant eu une surrénalectomie totale (8/11) ont reçu une supplémentation en corticoïdes. Seulement deux sujets ont eu une supplémentation en minéralocorticoïdes à base de fludrocortisone vu son indisponibilité au Maroc. Il s'agit des sujets III4 et III5. Ces sujets ont eu une surrénalectomie totale bilatérale avant la puberté. Mis à part le risque d'insuffisance surrénalienne, la préoccupation au cours de la prise en charge de ces malades portait sur le développement pubertaire après la surrénalectomie totale bilatérale. Ces sujets ont atteint la puberté à l'âge normal et ont eu un développement normal des caractères sexuels secondaires.

La supplémentation en corticoïdes et en minéralo-corticoïde après la surrénalectomie totale bilatérale doit être maintenue à vie, contrôlée régulièrement et adaptée au stress, altérant ainsi la qualité de vie des malades [16; 19; 51]. La surrénalectomie partielle permettrait d'éviter la corticodépendance dans 65 à 100% des cas [53; 54].

La surrénalectomie partielle consiste en l'extirpation complète du phéochromocytome (sans rupture de la capsule tumorale pour éviter l'essaimage) [55]. La quantité du tissu cortical surrénalien à préserver durant la surrénalectomie partielle afin de maintenir une fonction corticale acceptable tout en garantissant une clairance tumorale adéquate a été débattue [53]. Il est recommandé d'épargner autant de tissu corticosurrénalien que possible [55]. Il n'y a pas de données définitives concernant la quantité du tissu cortical surrénalien à préserver [53], cependant, un tiers d'une glande (environ 15% du tissu cortical des deux glandes surrénales) devrait être préservé [55-58].

La préservation de la veine surrénale garantit que le tissu surrénalien préservé sera drainé dans la circulation [53]. La préservation de la veine assure un moignon fonctionnel, fournit une meilleure hémostase grâce à un drainage adéquat évitant ainsi la congestion de la glande et permet l'application d'une agrafeuse vasculaire, réduisant ainsi le temps opératoire [53]. Cependant, certains phéochromocytomes surviennent près de l'origine de la veine surrénale principale et par conséquent, la veine doit être disséquée [55].

La surrénalectomie partielle est devenue une procédure standard dans la prise en charge du phéochromocytome familial [1; 55; 59; 60]. Elle est recommandée chez les patients atteints de VHL en raison du faible risque de malignité et de récurrence. Le risque de malignité chez les patients atteints de VHL

est faible à 3,3% et les taux de récurrence rapportés varient de 3 à 60% [54]. La surrénalectomie partielle s'est déroulée sans complications chez deux sujets porteurs de la mutation Val84Leu rapportés dans la littérature et a permis d'éviter la corticodépendance [31; 33] (**Tableau XIII**).

Le suivi des patients après une chirurgie surrénalienne est essentiel. Il est recommandé de réaliser un dosage des catécholamines tous les 6 mois pour identifier la récurrence de la maladie [53].

Aucun des sujets malades rapportés par ce travail n'a présenté de récurrence après la surrénalectomie totale bilatérale. Cependant, deux cas de récurrence ont été rapportés dans la littérature [28; 31]. Le premier cas est un sujet ayant développé une HTA un an après sa surrénalectomie bilatérale totale. Un résidu chirurgical était à l'origine de sa symptomatologie [28]. Le deuxième cas est un sujet chez qui la récurrence du tableau clinique était due à la présence d'un tissu surrénalien normal de localisation ectopique [31].

Le phéochromocytome bilatéral était la seule manifestation de la mutation Val84Leu chez les sujets malades de la famille que nous rapportons. Le propositus présente actuellement des épistaxis, sueurs et céphalées. Ces symptômes évoquent la présence d'une tumeur sous-jacente. D'autant plus que des cas de sujets porteurs de la mutation Val84Leu ayant développé d'autres manifestations tumorales associées au syndrome VHL ont été rapportées dans la littérature [29] (**Tableau XIII**) et découvertes lors des investigations réalisés auprès des auteurs. Un paragangliome rétropéritonéal a été diagnostiqué 4 ans après la présentation d'un phéochromocytome bilatéral [29]. Deux hémangioblastomes et une tumeur neuroendocrine du pancréas ont été diagnostiqués 30 ans après la découverte d'un phéochromocytome bilatéral [29].

La découverte de ces tumeurs suggère que la mutation Val84Leu du gène VHL ne serait pas un VHL type 2C contrairement à ce qui a été rapporté dans la littérature [28-31] et qu'il faudrait la reclasser en VHL type 2A ou 2B. La surveillance et le suivi des porteurs de la mutation ne doivent pas être focalisés uniquement sur le phéochromocytome. La surveillance doit concerner également les autres tumeurs associées au syndrome VHL.

La tranche d'âge de l'apparition initiale des manifestations tumorales associées au syndrome VHL est large [47] (**Tableau XIV**). La population pédiatrique est particulièrement vulnérable vu le risque de développer des hémangioblastomes et/ou des phéochromocytomes qui peuvent rester cliniquement silencieux jusqu'à ce que les symptômes deviennent sévères [61]. Ce risque a été considérablement réduit par la mise en place de protocoles de surveillance, conduisant à une détection précoce des tumeurs et à leur prise en charge multidisciplinaire (**Tableau XV et XVI**) [47; 62; 63]. Le protocole de surveillance des sujets porteurs de la mutation Val84Leu du gène VHL devrait inclure un dosage des catécholamines, une IRM abdominale, une IRM cérébrale et médullaire, un FO et un audiogramme [47]. Le dosage des catécholamines, l'IRM abdominale et le FO devraient être réalisés annuellement. L'audiogramme, l'IRM cérébrale et médullaire devraient être réalisés tous les 2 ans [47]. Ce protocole de surveillance est utilisé chez les sujets II5 et II10. Il est aussi utilisé par Abbott et al. et a permis la prise en charge précoce d'un hémangioblastome et d'une tumeur neuroendocrine du pancréas [29].

Tableau XIV: Risques et survenue des tumeurs associées au syndrome VHL [47].

Tumor^a	Risk	Youngest/mean age of diagnosis (years)
CNS hemangioblastoma	60%–80%	9/30
Cerebellar	44%–72%	9/31
Brainstem	10%–25%	12/32
Spinal	13%–50%	8/33
Retinal angioma/hemangioblastoma	25%–60%	0/25
Renal	25%–75%	12/39
Cyst	42%	12/37
RCC ^b	17%–70%	13/44
PHEO ^c	10%–25%	2/27
ELST ^d	10%–15%	6/22
Pancreatic	35%–75%	5/36
Cyst	21%	5/33
NET ^e	10%–17%	16/35
Papillary cystadenoma		
Epididymis	25%–60%	17/24
Broad ligament ^f	10%	16/unknown (16–46)

Tableau XV: Protocole de surveillance des tumeurs associées au VHL chez la population pédiatrique [47].

Tumor	Recommended surveillance	Age to begin	Interval
Retinal HB	Eye exam including retina ^a	Birth	Annual
PHEO	Blood pressure at all medical visits ^b	2 years	
	PFM ^{c,d,e,f} or 24-h urine fractionated metanephrines ^g	2 years	Annual
ELST	Audiogram	5 years	Biennial
CNS HB	MRI brain with and without contrast ^h	8 years	Biennial ⁱ
	MRI spine with contrast		
RCC	MRI abdomen ^j	10 years	Annual
Pancreatic NET	MRI abdomen	10 years	Annual

Tableau XVI: Protocoles de surveillance des tumeurs associées au syndrome VHL [47].

Tumor	VHL Alliance 2015^a	Binderup et al. 2013^b (Denmark)	Hes et al. 2001^c (the Netherlands)	Kruizinga et al. 2014^d
Retinal HB	Annual eye exam ≥ 1 y	Annual eye exam ≥ 0 y	Annual eye exam ≥ 5 y	Biennial eye exam ≥ 7 y
PHEO	Annual PFM or UFM ≥ 5 y	Annual PFM ≥ 5 y	Annual PFM and UFM ≥ 10 y (serum and 24-h urine)	Every 4 y screen ≥ 0 y
	Annual abd U/S 8-15 y		Q 1 y abd U/S 10-14 y	
	Annual abd imaging ≥ 16 y (alternate U/S and MRI)		Q 1 y abd imaging ≥ 15 y (alternate U/S and MRI)	
ELST	Q 2-3 y audiology eval 5-15 y	Q 1 y audiology eval ≥ 5 y	None specified	None specified
	Q 2 y audiology eval ≥ 16 y			
CNS HB	Biennial MRI b/s ≥ 16 y	MRI b/s once 8-14 y Biennial MRI b/s ≥ 15 y	Biennial MRI b/s ≥ 15 y	Annual MRI b/s ≥ 14 y
RCC	Annual abd U/S 8-15 y	Annual abd imaging ≥ 15 y (U/S or MRI)	Annual abd U/S 10-14 y	Annual screen ≥ 18 y
	Annual abd imaging ≥ 16 y (alternate U/S and MRI)		Annual abd imaging ≥ 15 y (alternate U/S and MRI)	
Pancreatic NET	Annual abd U/S 8-15 y	Annual abd imaging ≥ 15 y (U/S or MRI)	Annual abd U/S 10-14 y	Biennial screen ≥ 16 y
	Annual abd imaging ≥ 16 y (alternate U/S and MRI)		Annual abd imaging ≥ 15 y (alternate U/S and MRI)	

Abbreviations: abd, abdominal; eval, evaluation; h, hour; HB, hemangioblastoma; MRI b/s = MRI brain/spine; PFM, plasma-free metanephrines; Q, every; UFM, urinary fractionated metanephrines; U/S, ultrasound; y, year/years.

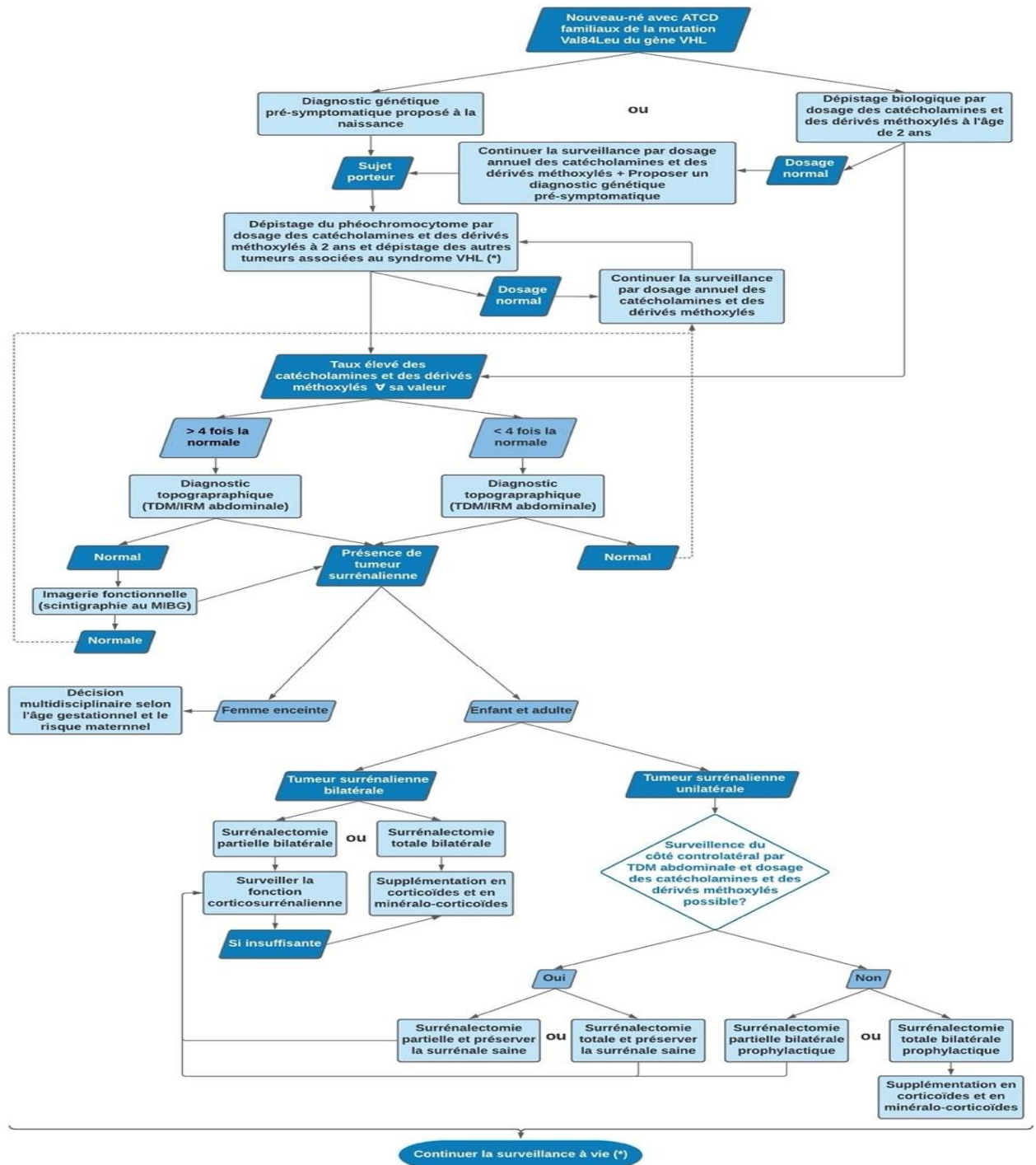
Conclusion

La mutation Val84Leu présente un caractère d'anticipation génétique. Le diagnostic génétique pré-symptomatique devrait être proposé à la naissance. Ce dernier a permis le dépistage précoce des sujets porteurs de la mutation, améliorant ainsi la prise en charge des malades chez la famille rapportée.

La mutation Val84Leu du gène VHL se manifeste par un phéochromocytome bilatéral. Cette mutation est identifiée comme étant un VHL type 2C. Cependant, nos investigations auprès des auteurs des articles rapportant des sujets porteurs de cette mutation a permis d'associer d'autres manifestations tumorales à la mutation, notamment un paragangliome, un hémangioblastome et une tumeur neuroendocrine du pancréas [29]. On déduit de la survenue de ces tumeurs que la mutation Val84Leu ne serait pas un VHL type 2C (dont la seule manifestation tumorale est le phéochromocytome) et qu'il faudra la reclasser en VHL type 2A ou 2B selon le risque de survenue d'un carcinome rénal à cellules claires, d'où l'intérêt d'un suivi régulier et à vie des sujets porteurs de la mutation.

Notre quête d'informations supplémentaires auprès des différents auteurs a influencé le protocole de surveillance. Ce dernier devrait inclure la recherche des autres tumeurs associées au syndrome VHL. Soulignant ainsi, l'intérêt de mettre en place un réseau international pour collecter et comparer les données cliniques et épidémiologiques des sujets porteurs de cette mutation afin d'assurer une meilleure prise en charge.

Nous proposons un algorithme (**Figure 12**) pour la prise en charge et le suivi des sujets porteurs de la mutation Val84Leu du gène VHL.



(*)

Tumeur	Surveillance recommandée	Age de début de la surveillance	Intervalle de la surveillance
Hémangioblastome de la rétine	Fond d'œil	Naissance	Annuel
Tumeur du sac endolymphatique	Audiogramme	5 ans	2 ans
Hémangioblastomes du SNC	IRM cérébrale avec et sans contraste IRM médullaire avec contraste	8 ans	2 ans
Carcinome rénal à cellules claires	IRM abdominale	10 ans	Annuel
Tumeur endocrine du pancréas	IRM abdominale	10 ans	Annuel
Phéochromocytome Paranglione	Dosage des catécholamines et des dérivés méthoxylés	10 ans	Annuel

Figure 12 : Algorithme pour la prise en charge et le suivi des sujets porteurs de la mutation Val84Leu du gène VHL.

Résumés

Résumé

Titre : Phéochromocytome bilatéral chez une famille marocaine porteuse de la mutation Val84Leu du gène VHL : prise en charge et suivi des malades et revue de la littérature.

Auteur : Kachani Hajar

Mots-clés : phéochromocytome familial, phéochromocytome bilatéral, syndrome VHL, mutation Val84Leu, surrénalectomie bilatérale

Introduction : Le phéochromocytome bilatéral peut être dû à des mutations au niveau du gène VHL, dont la mutation Val84Leu qui n'a été décrite que dans une dizaine d'articles depuis 1995. Il n'existe à ce jour aucun protocole pour la prise en charge des sujets porteurs de cette mutation.

But de l'étude : Rapporter les données épidémiologiques des sujets d'une famille connue porteuse de la mutation et proposer un protocole de prise en charge et suivi.

Matériel et méthodes : Nous rapportons les observations de 23 membres d'une famille marocaine chez qui la mutation Val84Leu a été découverte suite à la survenue d'un phéochromocytome bilatéral chez le propositus et son frère à l'âge de 17 et 13 ans respectivement. Onze sujets malades ont été identifiés suite au diagnostic d'un phéochromocytome bilatéral et/ou une étude génétique confirmant la mutation. Par ailleurs, nous avons réalisé une revue bibliographique concernant les publications rapportant la mutation.

Résultats : La maladie a été découverte suite à un diagnostic génétique pré-symptomatique chez trois sujets, lors d'un dépistage biologique et radiologique chez un sujet, et à la présentation de symptômes chez sept sujets dont six ont présenté des céphalées. Dix recherches génétiques ont été réalisées chez la famille rapportée dont sept étaient pré-symptomatiques. Neuf des études génétiques ont été faites chez les sujets de la troisième génération. L'âge médian au moment du diagnostic était de 19 ans. Le taux médian de la normétanéphrine chez les sujets malades était 6,84 fois la normale avec des extrêmes variant de 1,376 à 53 fois la normale. Huit articles rapportant des sujets porteurs de la mutation ont été retrouvés dans la littérature, dont cinq identifient la mutation Val84Leu comme étant un VHL type 2C.

Conclusion : Nous proposons un algorithme pour la prise en charge et le suivi des sujets porteurs de la mutation Val84Leu.

Abstract

Title: Bilateral pheochromocytoma in a Moroccan family carrying the Val 84Leu mutation of the VHL gene: management and follow-up of patients and review of the literature

Author: Kachani Hajar

Keywords: familial pheochromocytoma, bilateral pheochromocytoma, VHL syndrome, Val84Leu mutation, bilateral adrenalectomy

Introduction: Bilateral pheochromocytoma can be the result of mutations in the VHL gene, such as the Val84Leu mutation that has only been described in about ten articles since 1995. There is no protocol for the management of subjects carrying this mutation to date.

Aim of the study: To report the epidemiological data of subjects of a family known to carry the mutation and to propose a protocol for the management and monitoring of the subjects carrying this mutation.

Material and methods: We report the medical files of 23 members of a Moroccan family in whom the Val84Leu mutation was discovered following the occurrence of a bilateral pheochromocytoma in the propositus and his brother at the age of 17 and 13 years respectively. Eleven subjects were identified and selected for carrying the mutation following the diagnosis of a bilateral pheochromocytoma and/or the genetic testing confirming the mutation. In parallel, we carried out a bibliographic review concerning the publications reporting the mutation.

Results: In the reported family in our study, bilateral pheochromocytoma was discovered following a genetic screening in three subjects, during a biological and radiological screening in one subject, and after the presentation of symptoms in seven subjects, six of whom presented with headache. Ten genetic tests were carried out in the family, of which seven were pre-symptomatic. Nine of the genetic tests were done in the third-generation subjects. The median age at diagnosis was 19 years. The median level of normetanephrine in sick subjects was 6.84 times the normal value with extremes ranging from 1.376 to 53 times the normal value. Eight articles reporting subjects carrying the mutation were found in the literature, five of which identify the Val84Leu mutation as being a type 2C VHL.

Conclusion: We propose an algorithm for the management and follow-up of subjects carrying the Val84Leu mutation.

ملخص

العنوان: ورم القواتم الكظري الثنائي عند عائلة مغربية تحمل طفرة Val84Leu على مستوى

جين VHL: الإجراءات العلاجية ومتابعة المرضى ومراجعة الأدبيات.

من طرف: قشاني هاجر

الكلمات الأساسية: ورم القواتم الكظري العائلي، ورم القواتم الكظري الثنائي، متلازمة VHL، طفرة Val84Leu، الاستئصال الثنائي للغدة الكظرية

المقدمة: يكون ورم القواتم الكظري الثنائي ناتجا عن طفرات في جين VHL، بما في ذلك طفرة Val84Leu التي تم تطرق لها في حوالي عشر مقالات فقط منذ عام 1995. حتى الآن، لا يوجد بروتوكول لعلاج الأشخاص الذين يحملون هذه الطفرة

الهدف من الدراسة: الإبلاغ عن البيانات الوبائية لأفراد من عائلة حاملة للطفرة واقتراح بروتوكول للعلاج والمتابعة

المعدات والمنهجية: نبلغ عن 23 فردًا من عائلة مغربية اكتُشفت فيها طفرة Val84Leu عقب حدوث ورم القواتم الكظري الثنائي عند فردين في سن 17 و13 عامًا. تم اكتشاف أحد عشر شخصًا مريضًا بعد تشخيص ورم القواتم الكظري الثنائي و / أو دراسة جينية تؤكد الطفرة. بالإضافة إلى ذلك، قمنا بإجراء مراجعة بليوغرافية تتعلق بالمقالات التي تبلغ عن الطفرة.

النتائج: تم اكتشاف المرض بعد التشخيص الوراثي قبل ظهور الأعراض عند ثلاث أشخاص، خلال الفحص البيولوجي والإشعاعي عند شخص واحد، وبعد ظهور الأعراض عند سبع أشخاص، ستة منهم يعانون من الصداع. تم إجراء عشر تحاليل جينية لأفراد العائلة، منها سبعة كانت قبل ظهور الأعراض. تسعة من هذه التحاليل الجينية أجريت عند أفراد الجيل الثالث. متوسط العمر عند التشخيص هو 9.1 عامًا. النسبة المتوسطة من نورميتانيفرين عند الأشخاص المصابين تساوي 6.84 مرة النسبة العادية مع نسب قصوى تتراوح من 1.376 إلى 53 مرة النسبة العادية. تم العثور على ثماني مقالات عن مواضيع تحمل الطفرة في الأدبيات، خمسة منها تحدد طفرة Val84Leu على أنها من النوع VHL2 C.

الخلاصة: نقترح خوارزمية لعلاج ومراقبة حاملي طفرة Val84Leu.



Bibliographie

- [1] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
- [2] Pacak Kathaeg. Pheochromocytoma. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 2016:1902-30.e6.
- [3] Korpershoek EN, Francien H.Komminoth, Paulde Krijger, Ronald R. Familial endocrine tumours: pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas – an update. *Diagnostic Histopathology.* 2017;23(8):335-45.
- [4] Tissier F, Hoang C. Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale. *EMC Endocrinologie–nutrition.* 2007.
- [5] Hodin R, Lubitz C, Phitayakorn R, Stephen A. Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Current problems in surgery.* 2014;51(4):151.
- [6] Grise P, KUHN J. Phéochromocytome. *Néphrologie-Urologie.* 2002:18-185.
- [7] Rouaix-Emery N, Tierny-Fontalirand C, Cardot-Bauters C, Carnaille B, Wemeau J-L, d’Herbomez M, editors. Le diagnostic biologique de phéochromocytome en 2014. *Annales de Biologie Clinique;* 2014.
- [8] Van Berkel A, Lenders J, Timmers H. Diagnosis of endocrine disease: biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *European journal of endocrinology.* 2014;170(3):R109-R19.
- [9] Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, Edavalath M, Hanna FW.

- Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Current Hypertension Reports*. 2014;16(7):442.
- [10] Beltran S, Borson-Chazot F. Phéochromocytome. *Endocrinol Nutr*. 2007;10.
- [11] Fishbein L. Pheochromocytoma and paraganglioma: genetics, diagnosis, and treatment. *Hematology/Oncology Clinics*. 2016;30(1):135-50.
- [12] Megías MC, Puyol DR, Rodríguez LF, Martínez GLS, Miguel PM. Feocromocitoma-paraganglioma: del diagnóstico bioquímico al genético. *nefrologia*. 2016;36(5):481-8.
- [13] Pussard É, Guigueno N, Neveux M. Catécholamines et métabolites urinaires: valeurs de référence de la naissance à l'âge adulte. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2009;24(5-6):289-93.
- [14] Kiernan CM, Solórzano CC. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, and treatment. *Surgical Oncology Clinics*. 2016;25(1):119-38.
- [15] Alshahrani MA, Saeedan MB, Alkhunaizan T, Aljohani IM, Azzumeea FM. Bilateral adrenal abnormalities: imaging review of different entities. *Abdominal Radiology*. 2019;44(1):154-79.
- [16] El Malki HO, Benkabbou A, Lahmidani S, Mohsine R, Ifrine L, Belkouchi A. La prise en charge chirurgicale du phéochromocytome bilatéral. *Tunisie médicale*. 2009;87(1):17-21.
- [17] Opocher G, Schiavi F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best practice & research Clinical endocrinology &*

- metabolism. 2010;24(6):943-56.
- [18] Baez JC, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan K, Zukotynski K, Kulke M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging*. 2012;12(1):153.
- [19] Mirallié E, Cariou B, Kraeber-Bodéré F, editors. Phéochromocytomes bilatéraux. Génétique et traitement. *Annales de chirurgie*; 2005.
- [20] Komminoth P, Aurelvan Nederveen, Francien H. de Krijger, Ronald R. Familial endocrine tumours: phaeochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. *Diagnostic Histopathology*. 2009;15(2):61-8.
- [21] King KS, Pacak K. Familial pheochromocytomas and paragangliomas. *Molecular and cellular endocrinology*. 2014;386(1-2):92-100.
- [22] Karasek D, Shah U, Fryszak Z, Stratakis C, Pacak K. An update on the genetics of pheochromocytoma. *Journal of human hypertension*. 2013;27(3):141-7.
- [23] Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(6):R253-R76.
- [24] Geurts JL, Rich TA, Evans DB, Wang TS. Hereditary syndromes involving pheochromocytoma and paraganglioma. *Genetic diagnosis of endocrine disorders*: Elsevier; 2016. p. 221-34.

- [25] Shanbhogue KP, Hoch M, Fatterpaker G, Chandarana H. von Hippel-Lindau disease: review of genetics and imaging. *Radiologic Clinics*. 2016;54(3):409-22.
- [26] Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh F-M, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993;260(5112):1317-20.
- [27] Neumann HP, Young WF, Krauss T, Bayley J-P, Schiavi F, Opocher G, et al. 65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: Genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma. *Endocrine-related cancer*. 2018;25(8):T201-T19.
- [28] Acar S, Tuhun H, Demir K, Aykut A, Durmaz A, Karaarslan ÜÜ, et al. Early-Onset Isolated Bilateral Pheochromocytoma As a Major Clinical Manifestation of von-Hippel Lindau Syndrome Type 2C. *The Journal of Pediatric Research*. 2018;5(1):48-52.
- [29] Abbott MA, Nathanson KL, Nightingale S, Maher ER, Greenstein RM. The von Hippel–Lindau (VHL) germline mutation V84L manifests as early-onset bilateral pheochromocytoma. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006;140(7):685-90.
- [30] Benachour L, Meskine D, editors. Un cas de pheochromocytome bilatéral avec maladie de VHL. *Annales d'Endocrinologie*; 2016: Elsevier.
- [31] Clark-Cutaia M, Lioudis M, Townsend R. Clinical Behavior of a V84L mutation Pheochromocytoma. *Journal of Clinical Case Reports*. 2016;6(4):765.
- [32] Mori L, Tacchetti M, Panarotto A, Tosini R, Tonegatti L, Pirola I, et al.

ASYMPTOMATIC BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMA IN VHL MUTATION (VAL84LEU) CARRIER IDENTIFIED BY FAMILY GENETIC SCREENING: PP. 21.333. *Journal of Hypertension*. 2010;28:e347.

- [33] Julien JS, Ball D, Schulick R. Robot-assisted cortical-sparing adrenalectomy in a patient with Von Hippel-Lindau disease and bilateral pheochromocytomas separated by 9 years. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2006;16(5):473-7.
- [34] Crossey PA, Eng C, Ginalska-Malinowska M, Lennard T, Wheeler DC, Ponder B, et al. Molecular genetic diagnosis of von Hippel-Lindau disease in familial phaeochromocytoma. *Journal of medical genetics*. 1995;32(11):885-6.
- [35] Pigny P, Cardot-Bauters C, Do Cao C, Vantyghem MC, Carnaille B, Pattou F, et al. Should genetic testing be performed in each patient with sporadic pheochromocytoma at presentation? *European journal of endocrinology*. 2009;160(2):227-31.
- [36] Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann H, Opocher G, Maher ER, et al. Phaeochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clinical endocrinology*. 2006;65(6):699-705.
- [37] Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8812-8.
- [38] Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo A-P, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for

- clinical practice from the First International Symposium. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(2):92-102.
- [39] Gnarr J. Le gène VHL, génétique et mutations <https://www.vhlfrance.org/2010>, consulté en février 2021
- [40] Den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Human Mutation*. 2016;37(6):564-9.
- [41] Roberts JS, Patterson AK, Uhlmann WR. Genetic testing for neurodegenerative diseases: Ethical and health communication challenges. *Neurobiology of Disease*. 2020;141:104871.
- [42] Aronoff L, Malkin D, van Engelen K, Gallinger B, Wasserman J, Kim RH, et al. Evidence for genetic anticipation in vonHippel-Lindau syndrome. *Journal of medical genetics*. 2018;55(6):395-402.
- [43] Kreusel K-M, Bechrakis NE, Heinichen T, Neumann L, Neumann HP, Foerster MH. Retinal angiomatosis and von Hippel-Lindau disease. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2000;238(11):916-21.
- [44] Ning X-h, Zhang N, Li T, Wu P-j, Wang X, Li X-y, et al. Telomere shortening is associated with genetic anticipation in Chinese Von Hippel–Lindau disease families. *Cancer research*. 2014;74(14):3802-9.
- [45] Fagundes GF, Petenuci J, Lourenco Jr DM, Trarbach EB, Pereira MAA, Correa D'Eur JE, et al. New insights into pheochromocytoma surveillance of young patients with VHL missense mutations. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(9):1682-92.

- [46] Kruizinga RC, Sluiter WJ, de Vries EG, Zonnenberg BA, Lips CJ, van der Horst-Schrivers AN, et al. Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel–Lindau-related manifestations. *Endocrine-related cancer*. 2014;21(1):63-71.
- [47] Rednam SP, Erez A, Druker H, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, et al. Von Hippel–Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(12):e68-e75.
- [48] Kolomeyevskaya N, Blazo M, Van den Veyver I, Strehlow S, Aagaard-Tillery K. Pheochromocytoma and Von Hippel–Lindau in pregnancy. *American journal of perinatology*. 2010;27(03):257-63.
- [49] Kanjaa N, Khatouf M, Elhijri A, Harrandou M, Azzouzi A, Benerradi H, et al., editors. Phéochromocytomes. Formes graves et inhabituelles. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*; 1999: Elsevier.
- [50] Derbez B, El Haffaf Z, Galactéros F, de Montgolfier S. Prévention des maladies génétiques. Le retour du médecin de famille? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2018.
- [51] Telenius-Berg M, Ponder M, Berg B, Ponder B, Werner S. Quality of life after bilateral adrenalectomy in MEN 2. *Henry Ford Hospital Medical Journal*. 1989;37(3):160-3.
- [52] Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells Jr SA. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Annals of surgery*. 1993;217(6):595.
- [53] Nagaraja V, Eslick GD, Edirimanne S. Recurrence and functional

outcomes of partial adrenalectomy: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2015;16:7-13.

- [54] Fallon SC, Feig D, Lopez ME, Brandt ML. The utility of cortical-sparing adrenalectomy in pheochromocytomas associated with genetic syndromes. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(6):1422-5.
- [55] Alesina PF, Hinrichs J, Meier B, Schmid KW, Neumann HP, Walz MK. Minimally invasive cortical-sparing surgery for bilateral pheochromocytomas. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397(2):233-8.
- [56] Brauckhoff M, Thanh PN, Gimm O, Bär A, Brauckhoff K, Dralle H. Functional results after endoscopic subtotal cortical-sparing adrenalectomy. *Surgery today*. 2003;33(5):342-8.
- [57] Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, Bär A, Ukkat J, Brauckhoff K, et al. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery*. 2003;134(6):1020-7.
- [58] Walz MK, Peitgen K, Diesing D, Petersenn S, Janssen OE, Philipp T, et al. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World journal of surgery*. 2004;28(12):1323-9.
- [59] Grubbs EG, Rich TA, Ng C, Bhosale PR, Jimenez C, Evans DB, et al. Long-term outcomes of surgical treatment for hereditary pheochromocytoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(2):280-9.

- [60] Biteman BR, Randall JA, Brody F. Laparoscopic bilateral cortical-sparing adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgical endoscopy*. 2016;30(12):5622-3.
- [61] Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, Chung WK, Eng C, Maher ER, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(18):2172-81.
- [62] Binderup MLM, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. *Journal of Medical Genetics*. 2017;54(1):11-8.
- [63] Prasad R, Johnston L, Savage M, Martin L, Perry L, Storr HL. Pediatric endocrine screening for von Hippel-Lindau disease: Benefits and the challenge of compliance. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(4):296-9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 85

سنة : 2021

ورم القواتم الكظري الثنائي عند عائلة مغربية تحمل طفرة Val 84 leu على مستوى جين VHL : الإجراءات العلاجية ومتابعة المرضى و مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة هاجر قشاني

المزادة في 08 فبراير 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : ورم القواتم الكظري العائلي؛ ورم القواتم الكظري الثنائي؛ متلازمة VHL؛ طفرة Val84leu؛ الإستئصال الثنائي للغدة الكظرية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد لحسن إفرين

أستاذ في الجراحة العامة

مشرف

السيد الحاج عمر المالقي

أستاذ في الجراحة العامة

عضو

السيد عبد العزيز السفيناني

أستاذ في علم الوراثة

عضو

السيدة هند العراقي

أستاذة في طب الغدد الصماء